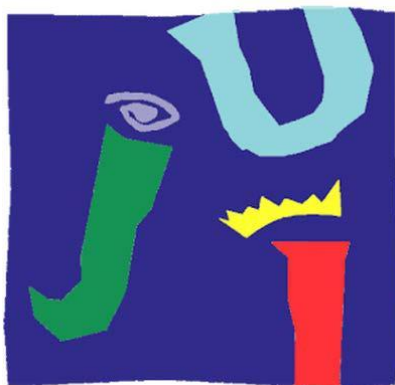


Trabajo Final de Grado.

UNIVERSIDAD JAUME I



Grado en Medicina

Efecto de aminoácidos dietéticos (Glutamina) en la capacidad secretora de insulina de las células beta del páncreas. Implicaciones en la fisiopatología de la diabetes.

Revisión Sistemática

Autor: Nabeysis García Torres

Tutor: Dr. Juan Vicente Sánchez Andrés

Departamento: Medicina

Curso: 2018/2019

1. AUTORIZACIÓN



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG: Efecto de aminoácidos dietéticos (Glutamina) en la capacidad secretora de insulina de las células beta del páncreas. Implicaciones en la fisiopatología de la diabetes.

ALUMNO/A: Nabeysis García Torres

DNI: 53900744-Z

PROFESOR/A TUTOR/A: Juan Vicente Sánchez Andrés

Fdo (Tutor/a):

COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):

Fdo (CoTutor/a interno):

ÍNDICE

1. AUTORIZACIÓN.....	2
2. ABREVIATURAS.....	5
3. RESUMEN	7
3.1. ABSTRACT	8
4. EXTENDED SUMMARY	9
4.1. Objectives	9
4.2. Summary	9
4.3 Systematic review	10
4.4 Conclusions.....	11
5. INTRODUCCIÓN	12
DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	12
5.1. Epidemiología de la DM2	12
5.2. Fisiopatología de la DM2.....	13
5.3. Manifestaciones clínicas y complicaciones de la DM2.....	15
5.4. Diagnóstico clínico DM2.....	17
5.5. Tratamiento de la DM2	18
5.6. La L-Glutamina en el tratamiento de la DM2	19
6. JUSTIFICACIÓN.....	20
6.1. Objetivo	21
6.2. Pregunta PICO	21
7. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA.....	22
7.1. Bases de datos.....	22
7.2. Palabras clave y ecuaciones de búsqueda	22
7.3. Criterios de inclusión y exclusión	24
7.4. Evaluación de la calidad metodológica y síntesis de la evidencia científica.	24
7.5. Análisis y resultados en las bases de datos y bibliotecas digitales.	25
7.5. Extracción de datos ^(Anexos 2; 3; 5)	27
8. RESULTADOS	31
8.1. Análisis común de los estudios.....	31
8.2. Análisis individual de los estudios.....	32
A. Du YT, Piscitelli D, Ahmad S, et al. (2018). Effects of Glutamine on Gastric Emptying of Lowand High-Nutrient Drinks in Healthy Young Subjects—Impact on Glycaemia	33
B. Greenfield J et al. (2009) Oral glutamine increases circulating glucagon-like peptide 1, glucagon, and insulin concentrations in lean, obese, and type 2 diabetic subjects.	34

C. Samocha-Bonet D, Chisholm D, Holst J y Greenfield J. (2015). L-Glutamine and Whole Protein Restore First-Phase Insulin response and Increase Glucagon-Like Peptide-1 in Type 2 Diabetes Patients.	35
D. Mansour A et al. (2015). Effect of glutamine supplementation on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes.....	37
E. Solis-Herrera C et al. (2013). Mechanisms of Glucose Lowering of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin When Used Alone or With Metformin in Type 2 Diabetes	38
F. Takeuti TD et al. (2014). Effect of the ingestion of the palm oil and glutamine in serum levels of glp-1, PYY and glycemia in diabetes mellitus type 2 patients submitted to metabolic surgery.....	39
G. Chang J et al. (2013). Effects of Intraduodenal Glutamine on Incretin Hormone and Insulin Release, the Glycemic Response to an Intraduodenal Glucose Infusion, and Antropyloroduodenal Motility in Health and Type 2 Diabetes.....	40
H. Andersen JV et al. (2017). Impaired Hippocampal Glutamate and Glutamine Metabolism in the db/db Mouse Model of Type 2 Diabetes Mellitus	40
I. Medras ZJH et al. (2017). Glutamine up-regulates pancreatic sodium-dependent neutral aminoacid transporter-2 and mitigates islets apoptosis in diabetic rats.....	41
J. Bloomgarden Z (2018). Diabetes and branched-chain amino acids: What is the link?	42
K. Samocha-Bonet D et al. (2014). Glycemic Effects and Safety of L-Glutamine Supplementation with or without Sitagliptin in Type 2 Diabetes Patients—A Randomized Study.....	43
L. Samocha-Bonet D et al. (2011). Glutamine Reduces Postprandial Glycemia and Augments the Glucagon-Like Peptide-1 Response in Type 2 Diabetes Patients.	44
M. Bjoern A. Menge et al (2010). Selective amino acid deficiency in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes.	45
N. Dominic Chartrand BSc et al (2017). Influence of Amino Acids in Dairy Products on Glucose Homeostasis: The Clinical Evidence.	46
9. DISCUSIÓN.....	47
10. CONCLUSIONES.	48
10. BIBLIOGRAFÍA.....	50
11. ANEXOS	53

2. ABREVIATURAS

DM1: Diabetes mellitus tipo 1.

DM2: Diabetes mellitus tipo 2.

OMS: Organización Mundial de la Salud

ADA: Asociación de diabetes Americana

CEBM: Medicina basada en la evidencia científica

PIB: Producto Nacional Bruto

TNG: Tolerancia Normal Glucosa

TTOG: Test de tolerancia oral de glucosa

DPP-4: Enzima dipeptidil peptidasa-4

GLP-1: Péptido similar al glucagón tipo 1

HbA1C: Hemoglobina glicosilada

PICO: Pacientes, Intervención/Comparación y Resultados (Outcomes)

Nº: Número

OHA: Agente hipoglucemiante orales

HDL: Lipoproteína de alta densidad

ADO: Antidiabético oral.

CASPE: Critical Appraisal Skills Programme Español

GRADE: Grading the quality of evidence and the assessment of recommendations

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines network.

X^x (Superíndice): Referencia del artículo en la bibliografía del cual se obtuvo información

Gln: L-Glutamina

RAE: Real Academia Española de la Lengua

GE: Vaciado gástrico

USPSTF: US Preventive Services Task Force

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

TCF7L2: Transcription factor 7 like 2

GWAS: Genoma wide association study

GGT: Gamma glutamil transpeptidasa

GIP: Péptido inhibidor gástrico

SNAT2: Aminoácidos neutros dependientes de sodio

BCAA: Aminoácidos ramificados

MTT: Prueba de tolerancia oral

3. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La glutamina es el aminoácido más abundante en el organismo. Aparte de su papel para contribuir a la formación de proteínas, la glutamina es fuente básica de energía, principalmente para las células intestinales y del sistema inmunológico. Hay varios estudios que han propuesto una supuesta implicación de este aminoácido con la mejora y estabilización de la glucemia en individuos con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).

OBJETIVO: Investigar acerca de si la glutamina mejora la glucemia en pacientes con diabetes tipo 2 y cuáles son sus mecanismos básicos de actuación.

DISEÑO Y MÉTODOS DE INVESTIGACIÓN: Revisión sistemática crítica en las bases de datos PubMed, Cochrane, EMBASE y SciELO. Los criterios de inclusión han sido: publicaciones entre 2008 y 2018; protocolos de investigación y estudios sobre el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo II, ensayos clínicos y cohortes, revisiones y estudios sobre la Glutamina, Páncreas, Glucosa plasmática e insulina.; experimentación en animales y humanos; edad de la población: adultos; textos en inglés, español e italiano; y disponible en texto completo. Como criterios de exclusión se tomó en cuenta aquellos estudios que valoraban a la glutamina en otro ámbito clínico distinto a la endocrinología; libros o manuales; estudios que no cumplan con un criterio de calidad superior a II-c y avalado por la US Preventive Services Task Force Anexo1 y los que no cumplen con los criterios de calidad impuestos.

RESULTADOS: Se analizaron 14 artículos de los cuales, 13 de ellos consideraban una posible relación positiva entre la glutamina y el tratamiento para la DM2. Los mecanismos que fueron identificados y que estaban relacionados con los beneficios del aminoácido fueron: su papel en la formación de GLP-1, mejora de la sensibilidad tisular a la insulina y participación en el mantenimiento y desarrollo de las células beta pancreáticas.

CONCLUSIONES: La glutamina puede ser una buena propuesta como coadyuvante al tratamiento de la DM2 debido a sus beneficios sobre la estabilidad y mejora de la glucemia y a su capacidad de mantener una buena funcionalidad pancreática.

Palabras clave: insulina, glutamina, diabetes mellitus tipo II, páncreas endocrino

3.1. ABSTRACT

BACKGROUND: Glutamine is the most abundant amino acid in the body. Apart from its role in contributing to the formation of proteins, glutamine is a basic source of energy, mainly for intestinal cells and the immune system. There are several studies that have proposed an alleged implication of this amino acid with the improvement and stabilization of glycemia in individuals with type 2 diabetes (DM2).

OBJECTIVE: To investigate whether glutamine improves glycemia in patients with type 2 diabetes and what are its basic mechanisms of action.

DESIGN AND RESEARCH METHODS: Critical systematic review in PubMed, Cochrane, EMBASE and SciELO databases. The inclusion criteria have been: publications between 2008 and 2018; research protocols and studies on the treatment of type II diabetes mellitus, clinical trials and cohorts, reviews and studies on glutamine, pancreas, plasma glucose and insulin; experimentation in animals and humans; age of the population: adults; texts in English, Spanish and Italian; and available in full text. As exclusion criteria were taken into account those studies that assessed glutamine in a clinical setting other than endocrinology, books or manuals, studies that do not meet a quality criterion higher than II-c and endorsed by the US Preventive Services Task Force ^(Annex 1) and those that do not meet the quality criteria imposed.

RESULTS: Fourteen articles were analyzed, 13 of which considered a possible positive relationship between glutamine and treatment for DM2. The mechanisms that were identified and that were related to the benefits of the amino acid were: its role in the formation of GLP1, improvement of tissue sensitivity to insulin and participation in the maintenance and development of pancreatic beta cells.

CONCLUSIONS: Glutamine can be a good proposal as an adjunct to the treatment of DM2 due to its benefits on the stability and improvement of glycemia and its ability to maintain good pancreatic functionality.

Keywords: insulin, glutamine, diabetes mellitus type II, endocrine pancreas.

4. EXTENDED SUMMARY

4.1. Objectives

To investigate whether glutamine improves glycemia in patients with type 2 diabetes and what are its basic mechanisms of action.

4.2. Summary

Diabetes is considered, at present, as an important public health problem that negatively affects the lives of millions of people. The number of patients with diabetes has increased all over the world, especially in developing countries. According to the World Health Organization (WHO)¹, it is projected that the total number of people with diabetes will increase from 108 million in 1980 to 422 million in 2014 and 642 million in 2040. In Spain, the prevalence of the diabetes type 2 is estimated that 87% to all diabetic patients².

Diabetes mellitus type 2 (DM2) is a metabolic disorder characterized by the presence of chronic hyperglycemia, which results from the resistance to the actions of insulin in peripheral tissues, as well as the inadequate secretion of insulin. Therefore, DM2 involves at least two primary pathogenic mechanisms³:

- A progressive decrease in pancreatic cell function that results in reduced insulin secretion and inadequate suppression of glucagon secretion
- Resistance to peripheral insulin that produces a decrease in the metabolic responses to insulin.

Glutamine is a polar, uncharged, nonessential amino acid and most of the de novo synthesis in the human body is found in skeletal muscle. Splenic circulation is the primary source of absorption of glutamine, with the jejunum being the main intestinal zone where it is performed. It is considered the most abundant free amino acid in the body and the second in the protein components. Its endogenous production ranges between 60-80g/day, depending on the exogenous content that is received and the absorption capacity of the individuals. More than half of body synthesis occurs in muscle tissue and the rest in lungs, brain and adipose tissue.

This amino acid is a fundamental energy substrate for most cells, especially for enterocytes and lymphocytes. It is also essential as a glutamate precursor and, in particular, for the synthesis of glutathione, an important cellular antioxidant. It plays a central role in the transport of nitrogen within the body, and is the most important substrate for renal ammoniogenesis.

The use of amino acids such as arginine or glutamine can be very valid alternatives for the development of effective therapeutic proposals. In the case of glutamine, several mechanisms that may be effective in DM2 therapy have been identified. The main implication is the relationship between glutamine and the secretion of GLP1, a hormone responsible for stimulating insulin production and decreasing glucagon secretion. It also seems to be involved in the increase of muscle sensitivity to insulin, as well as in the direct stimulation of beta cells of the pancreas and in the inhibition of intestinal neoglucogenesis⁹.

4.3 Systematic review

The present investigation is based on a review of glutamine in the treatment of diabetes type 2, specifically through the glutamine supplement and through the increased of beta cells and their action on the peripheral tissues.

A search has been made in specialized databases such as PubMed, Cochrane and EMBASE; and in digital libraries such as ClinicalTrials.gov and SciELO.

The keywords were: glutamine, diabetes type 2, beta cells, peripheral tissues, dietary supplementation.

The equations used: glutamine AND diabetes type 2, glutamine AND beta cells, glutamine AND Tissue, dietary Supplement AND glutamine AND diabetes type 2.

The criteria that have been used for the search are:

Inclusion criteria:

- ✓ Publications carried out between 2008 and 2018, as this is a sufficient margin of time to obtain scientific evidence.
- ✓ Research protocols and studies on the treatment of type 2 Diabetes Mellitus, clinical trials and Cohorts, studies on Glutamine, Pancreas, Plasma Glucose and Insulin.
- ✓ Full text
- ✓ Human and animal studies
- ✓ Languages: English, Spanish or Italian
- ✓ Age of population: adults.

Exclusion criteria:

- ✓ Studies evaluating glutamine in a clinical setting other than endocrine.
- ✓ Studies not completed.
- ✓ Publications from years prior to 2008.

- ✓ Books or manuals.
- ✓ Studies that do not comply with a quality criterion superior to II-c and endorsed by the US Preventive Services Task Force (Annex 1)

4.4 Conclusions

The scientific evidences found in the studies that have been analyzed show a possible beneficial association between L-glutamine and the treatment of DM2 in terms of glycemic control and the improvement in tissue sensitivity to insulin. Apart from these results, a possible association of this amino acid with an improvement in the maintenance of alpha and beta cells of the pancreas has been studied for some years.

5. INTRODUCCIÓN

DIABETES MELLITUS TIPO 2

La pregunta central del presente trabajo es: **¿La glutamina estimula la secreción de insulina en pacientes con diabetes tipo 2 y/o es capaz de mejorar la resistencia periférica a la insulina?** Otra cuestión que confluye de la anterior es: **¿La glutamina, puede servir como posible tratamiento a la DM2?**

Por ello y para conocer más información, se ha decidido realizar una revisión sistemática para poder contextualizar la patología, junto con sus procedimientos diagnósticos y tratamientos que son considerados como válidos en la actualidad. A partir de entonces se podrá sacar conclusiones más fidedignas de la posible relevancia de la glutamina en el tratamiento de la diabetes tipo 2.

5.1. Epidemiología de la DM2

La Diabetes es considerada, en la actualidad, como un importante problema de salud pública que afecta negativamente a las vidas de millones de personas en todo el mundo. El número de pacientes con diabetes ha aumentado en todo el mundo, especialmente en los países en vías de desarrollo¹. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹, a nivel mundial, se proyecta que el número total de personas con diabetes ha aumentado de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014 y la proyección es que haya 642 millones en 2040. En España, la prevalencia de los 2 tipos de diabetes sigue los cánones mundiales y se cifra que un 13% de los casos corresponde a DM1 y el 87% restante a DM2. De estos últimos, se han contabilizado en 2014 más de 5 millones de personas afectadas. Sin embargo, el dato más preocupante es que se cree que más de 2 millones de individuos desconocen que la padecen².

La evidencia de estudios anteriores demuestra que la diabetes impone una carga económica sustancial a las personas, a sus familias, así como a los sistemas de salud, especialmente en los países de ingresos bajos y medios³. Además, las complicaciones relacionadas con la patología obviamente agravan la carga económica de la diabetes⁴. En 2015, el coste global de la diabetes fue un estimado de 1.31 billones de dólares americanos o lo que es igual, el 1.8% del producto interno bruto (PIB) mundial, y los costos directos representaron el 65.3% de esta carga total⁵. En España, los costes médicos directos de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se cifran en

5.447 millones de euros, siendo un cálculo por paciente de 1708 euros/años. Indirectamente, más de 17.630 millones es el coste de la enfermedad, distribuyéndose en absentismo laboral (8.400 millones), jubilaciones anticipadas (9.484 millones) y gastos sociales (101 millones)².

La carga económica de la diabetes se ha convertido en un gran desafío para la salud clínica y pública. Es importante identificar qué tipos de complicaciones y factores socioeconómicos afectan los costes médicos directos, a fin de comprender mejor el aumento de los gastos en diabetes y diseñar programas de control de la diabetes que los reduzcan. En este sentido, el mayor conocimiento de la enfermedad, la adquisición de correctas pautas vitales y los nuevos posibles tratamientos son dos de las armas terapéuticas a las que se debe dar mayor importancia³⁻⁵.

5.2. Fisiopatología de la DM2

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un trastorno metabólico caracterizado por la presencia de hiperglucemia crónica, que resulta de la resistencia a las acciones de la insulina en los tejidos periféricos, así como la secreción inadecuada de la insulina, y una supresión deficiente de la secreción de glucagón en respuesta a la glucosa ingerida⁶. Por lo tanto, la DM2 involucra al menos dos mecanismos patógenos primarios:

- Una disminución progresiva de la función de las células de los islotes pancreáticos que resulta en una reducción de la secreción de insulina y una supresión inadecuada de la secreción de glucagón⁷⁻⁸.
- Resistencia a la insulina periférica que produce una disminución en las respuestas metabólicas a la insulina⁶.

Es ampliamente reconocido que tanto la secreción como la resistencia a la insulina son elementos importantes en la patogénesis de la diabetes tipo 2. Los sujetos con resistencia a esta hormona requieren más insulina para promover la captación de glucosa en los tejidos periféricos, y los individuos genéticamente predispuestos pueden carecer de la capacidad secretora necesaria de células β . La deficiencia de insulina resultante interrumpe la regulación de la producción de glucosa en el hígado y es un elemento clave en la patogénesis de la intolerancia a la glucosa⁹. En poblaciones con una alta prevalencia de DM2, por ejemplo, individuos obesos, la resistencia a la insulina está bien establecida mucho antes del desarrollo de cualquier alteración en la homeostasis de la glucosa, particularmente en sujetos con acumulación de grasa abdominal o ectópica (hígado, músculo). Sin embargo, siempre

que las células β puedan segregar cantidades suficientes de insulina para compensar la gravedad de la resistencia, la tolerancia a la glucosa sigue siendo normal. Esta interacción dinámica entre la secreción y la resistencia es esencial para el mantenimiento de la tolerancia normal a la glucosa (TNG). La interrupción de esta interacción entre las células β y los tejidos periféricos produce un deterioro progresivo de la homeostasis de la glucosa⁷⁻⁸. Los mecanismos patógenos en la DM2 involucran no solo a la insulina, sino también al glucagón, y es la interacción entre estos dos procesos el componente clave en la comprensión de la fisiopatología de la DM2⁹.

A partir de lo dicho anteriormente, se puede decir que la fisiopatología de la DM2 es multifacética e incluye la secreción deficiente de insulina en las células de los islotes pancreáticos, la resistencia a la insulina en los tejidos periféricos y la supresión inadecuada de la producción de glucagón. Estos procesos resultan en una absorción, almacenamiento y eliminación inadecuados de la glucosa ingerida acompañada de una producción hepática de glucosa elevada e hiperglucemia. Como ahora se cree, la resistencia a la insulina es una parte muy importante de la historia natural de la diabetes tipo 2 y puede estar presente muchos años antes del diagnóstico clínico. La pérdida de masa celular en los islotes pancreáticos puede progresar hasta un grado clínicamente significativo, de modo que en el momento del diagnóstico de DM2, ya se ha podido perder un número significativo de células. (Figura 1)³⁴

La sensibilidad a la glucosa de las células β también se deteriora progresivamente⁹. Por lo tanto, al inicio del desarrollo de la DM2, las concentraciones de glucosa en ayunas a menudo están dentro de los rangos normales, mientras que la hiperglucemia postprandial ya está presente⁶⁻⁹. Posteriormente y a medida que avanza la enfermedad, la incapacidad orgánica de utilizar la glucosa se hará mucho más acusada apareciendo signos y síntomas claros de la enfermedad y posibles complicaciones.

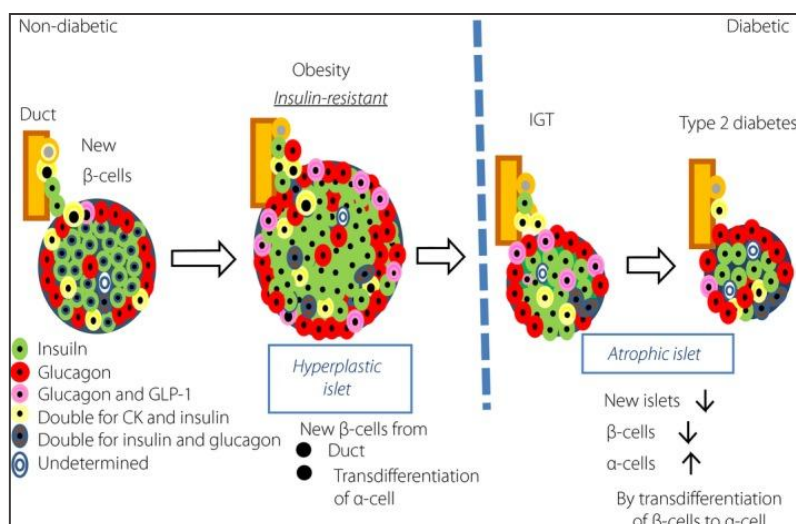


Figura 1: Concepto emergente de la transdiferenciación de células endocrinas de los islotes (metaplasia). Hay remodelación de las células endocrinas de los islotes en sujetos obesos o diabéticos. En sujetos de control sanos, las células β de los islotes experimentan cambios hiperplásicos compensatorios en respuesta a la obesidad. Para este contexto, se propone que las células β aumentadas se derivan de las células α por transdiferenciación en sujetos obesos resistentes a la insulina. En contraste, con el estrés metabólico continuo, el factor de transcripción FOXO 1 se suprime para translocarse a los núcleos, lo que resulta en la promoción de la transdiferenciación de las células α a las células β . Se supone que dicha transdiferenciación de las células β a las células α contribuye a disminuir la densidad del volumen de las células β en sujetos con tolerancia a la glucosa alterada (IGT) y diabetes tipo 2.

5.3. Manifestaciones clínicas y complicaciones de la DM2

La diabetes tipo 2 puede ser asintomática al inicio, dificultado su diagnóstico precoz y que se pueda instaurar un tratamiento adecuado para el paciente. Esto es debido, en gran parte, a los niveles de glucemia que tengan los pacientes, así como del tiempo que haya perdurado la enfermedad hasta el momento y en las complicaciones que ya hayan aparecido⁸.

Los síntomas y signos más comunes se exponen brevemente a continuación:

- **Hiper glucemia:** es el principal síntoma de la enfermedad y se describe como concentraciones de glucosa por encima de 126 mg/dl en ayunas y en dos mediciones consecutivas. También se considera diagnóstica las concentraciones de Hemoglobina A1c superiores al 6,5% en personas no diabéticas, y aquellas pruebas de tolerancia a la glucosa con valores superiores a 200 mg/dl y tras dos horas después de consumir la glucosa⁷.
- **Cetoacidosis y coma hiperosmolar hiperglucémico:** el síndrome hiperglucémico hiperosmolar diabético es una complicación de la diabetes tipo 2 que puede llegar a afectar a más del 40% de los pacientes. Se caracteriza por niveles de azúcar en sangre muy elevados, pero sin la presencia de cuerpos cetónicos, aunque estos también pueden llegar a

acumularse en algunos casos. El coma diabético hiperosmolar hiperglucémico se asocia a sangre con niveles muy altos en azúcar, deshidratación y reducción de la conciencia⁷⁻⁸.

- Polifagia, polidipsia y poliuria: al igual que en la diabetes tipo 1, en el tipo 2 también se pueden producir estos síntomas debido a la alta concentración de glucosa en sangre. La pérdida de glucosa en la orina genera un incremento en la sensación de hambre y sed⁷.
- Aumento de peso: los pacientes que desarrollan generalmente esta patología, aquejados de sobrepeso u obesidad, presentan dos características importantes: resistencia a la insulina en los tejidos periféricos, lo que conlleva una mayor actividad del páncreas, con un aumento de la liberación de insulina y generando un incremento de peso que puede afectar hasta al 50-60% de los afectados⁹. El incremento del tejido adiposo se ha relacionado con el desarrollo de citoquinas proinflamatorias que, junto a los ácidos grasos (más abundantes en los individuos con sobrepeso), parecen favorecer más aun el progreso de la resistencia a la insulina. Se ha demostrado que la mayor o menor expansibilidad o capacidad del tejido adiposo de almacenar lípidos es relativamente importante en la dificultad de empleo de la insulina por parte de las células. Por ello, a un número más elevados de adipocitos, más posibilidades existe de que los individuos puedan tener problemas de resistencia insulínica. Entre las bases moleculares que se consideran precursoras de esta situación se encuentran factores de transcripción como TCF7L2 y GWAS⁹.
- Retinopatía, neuropatía y nefropatía: la hiperglucemia constante perjudica el endotelio y otros tejidos orgánicos, derivado esto de la glicosilación de las proteínas. Los productos que se obtienen son tóxicos, dando origen a un empobrecimiento endotelial de tejidos tan sensibles como la retina, el riñón, la piel o incluso el tejido neuronal⁹⁻¹⁰.

Algunas otras patologías que se han visto asociadas a la diabetes tipo 2 son las enfermedades cardiovasculares como la angina de pecho, infarto agudo de miocardio, accidentes cerebrovasculares o las enfermedades arteriales periféricas.

5.4. Diagnóstico clínico DM2

Los criterios diagnósticos que se emplean en la actualidad fueron aprobados por la Asociación de Diabetes Americana (ADA) y por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Son los siguientes¹¹:

- Síntomas (poliuria, polidipsia y variabilidad en el peso según los hábitos dietéticos de los afectados) y una glucemia plasmática al azar (a cualquier hora del día) >200 mg/dl.
- Dos determinaciones de glucemia basal en plasma venoso >126 mg/dl. Ausencia de ingesta calórica en las 8 horas previas.
- Dos determinaciones de glucemia en plasma venoso >200 mg/dl a las 2 horas de test de tolerancia oral a la glucosa con 75 g (TTOG).

Con su establecimiento se pretendió evitar el retraso en el diagnóstico mediante tres vías posibles: cada una, en ausencia de una hiperglucemia inequívoca, debe ser confirmada en los días siguientes a la primera medición. Los umbrales seleccionados se han obtenido en base al riesgo que se deriva de padecer complicaciones microvasculares, aunque no se conocen si coinciden con aquellos que predicen un incremento de la mortalidad¹².

Los métodos diagnósticos más empleados son los siguientes¹¹⁻¹²:

- Glucemia basal en plasma venoso: es el método que se emplea con más asiduidad y que también se emplea para los cribados poblacionales. Es un test preciso, de coste reducido y de fácil reproducción y de aplicación. Es el método recomendado para el diagnóstico de diabetes y la realización de estudios poblacionales. Es un test preciso, de bajo coste, reproducible y de fácil aplicación. Hay que tener en cuenta que la glucosa en plasma es alrededor de un 11% mayor que la glucosa en sangre total en ayuno. En situaciones postprandiales, ambas determinaciones son prácticamente iguales.
- Test de tolerancia oral a la glucosa: determina la glucosa en plasma venoso tras la ingesta de 75 gr de glucosa y tras haber transcurrido 2 h. aunque se sigue considerando como válido, las recomendaciones de los diferentes organismos no están totalmente de acuerdo. Por ejemplo, la ADA no la recomienda de manera cotidiana, a diferencia de la OMS: La primera institución se basa en la escasa reproducibilidad, su coste más elevado y la mayor incomodidad para el paciente. Además, solo llega a ser diagnóstica en el 30% de la población diabética. En base a todos estos datos, se

recomienda emplear este test cuando exista una sospecha evidente de diabetes y en pacientes con glucemias basales alteradas.

- Hemoglobina glicosilada (HbA1c): válida para reflejar la media de las determinaciones de glucemia en los 2-3 meses tras el diagnóstico de la enfermedad o tras los resultados del anterior análisis, en una única medida y en cualquier momento del día. Es la recomendada para el control de la diabetes. Se ha planteado que la HbA1c podría ser válida para el diagnóstico de diabetes en individuos con glucemia basal alterada (110-125 mg/dl)¹¹.

5.5. Tratamiento de la DM2

En el tratamiento de la diabetes tipo 2 se debe diferenciar entre los cambios de hábitos vitales que debe adoptar el paciente y el programa farmacológico que sea impuesto por su responsable médico. Hay que comentar que el primer tipo de terapia no excluye a la segunda, siendo esta básica para un buen control de la enfermedad.

La educación diabetológica contempla las siguientes pautas: recomendaciones nutricionales, ejercicio físico, eliminación de tóxicos como tabaco o alcohol y los cuidados específicos para situaciones concretas.¹⁰⁻¹⁴.

En referencia al tratamiento farmacológico, se dispone de varias familias de antidiabéticos orales y también de insulina, por si la acción de los primeros no es suficiente para paliar o controlar los niveles de glucemia. Las características básicas de las diferentes clases de antidiabéticos orales (ADO) son¹³⁻¹⁴:

- ✚ Sulfonilureas: estimulan la secreción de insulina en las propias células beta pancreáticas. Incluyen la Gliquidona, Glipizida y la Glimepirida
- ✚ Biguanidas: actúan en el músculo incrementando la entrada de glucosa a las células y en el hígado reduciendo la producción de glucosa al disminuir la neoglucogénesis, la glucogenolisis o ambas. El principal riesgo es la posibilidad de acidosis láctica. Las más importantes son la Metformina y la Buformina.
- ✚ Inhibidores de la alfa-glucosidasa: actúan inhibiendo las enzimas del enterocito que hidrolizan los oligosacáridos, provocando un retraso en la absorción de estos compuestos. Los más importantes son la Acarbosa y el Miglitol.
- ✚ Tiazolidinedionas: actúan a nivel muscular y hepático mediante la reducción de la resistencia a la insulina y disminuyendo la producción hepática de glucosa. Rosiglitazona. Pioglitazona y Troglitazona. Medicamentos de este grupo fueron retirados por posibles problemas derivados de su uso continuado.

- ✚ Inhibidores de dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4): actúan mediante la mejora del control metabólico sin provocar hipoglucemia grave. Aumentan la acción del GLP-1 (péptido intestinal), inhibiendo la enzima DPP-4 cuya función es degradar al GLP-1. Es un grupo muy actual y cuyo uso parece muy prometedor. La Sitagliptina y la Vildagliptina pertenecen al mismo.

Otros fármacos que se emplean en el control de la DM2 son la Repaglinida, con un mecanismo de acción similar a las sulfonilureas¹¹.

5.6. La L-Glutamina en el tratamiento de la DM2

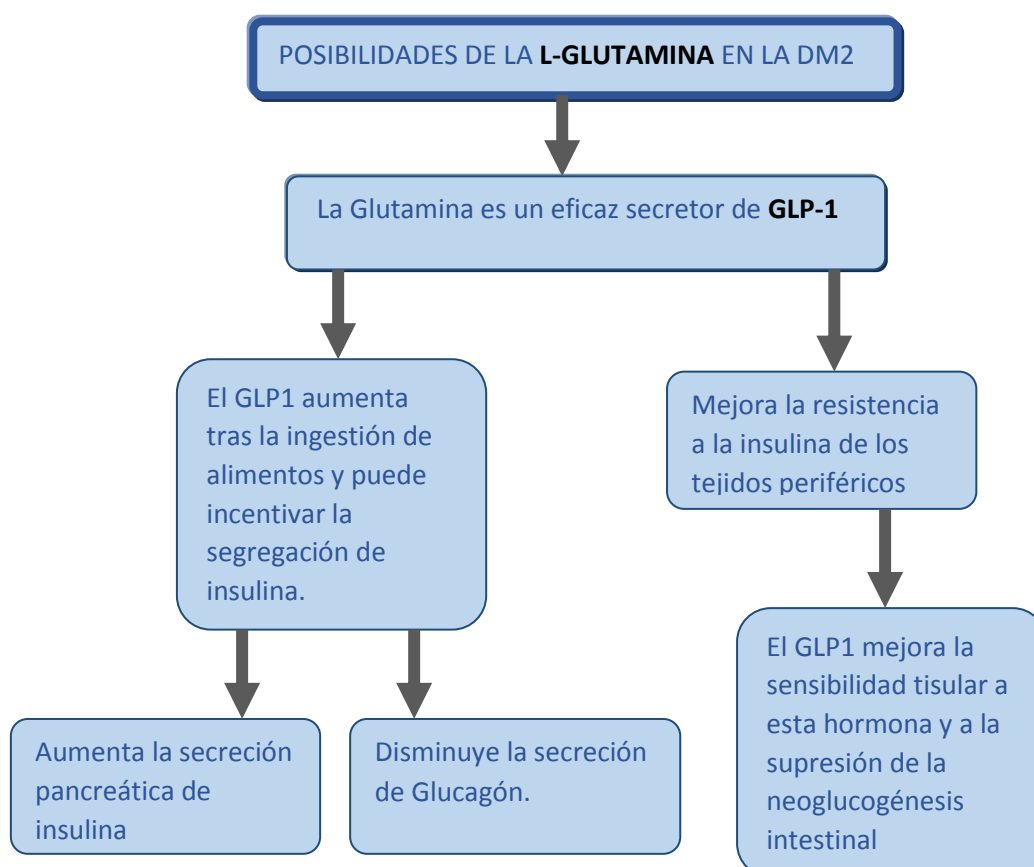
Una serie de estudios clínicos revelan varias posibles funciones terapéuticas. Las referidas a la recuperación muscular han sido las más estudiadas y más avaladas por la ciencia. Se ha estimado que la suplementación con glutamina mejora la recuperación muscular tras entrenamientos intensos o prolongados¹⁶. Además, también se relaciona con una recuperación del glucógeno muscular sin generar una elevación de la glucemia, este hecho se convirtió en el precursor para estimar si la glutamina podría tener un posible uso en la diabetes tipo 2. Una posible teoría acerca de su implicación en esta patología es su implicación con la mayor secreción del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1)¹⁶⁻¹⁷.

El péptido similar al glucagón (GLP-1) se secreta de las células L intestinales en respuesta a los nutrientes y se degrada rápidamente por dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). El GLP-1 contribuye a innumerables efectos metabólicos, incluida la secreción de insulina, la proliferación de células beta, la disminución del vaciamiento gástrico y el aumento de la saciedad; todas son características deseables de la terapia de la diabetes tipo 2¹⁸⁻²⁰. Los agonistas del receptor de GLP-1 y los inhibidores de la DPP-4 se utilizan para tratar pacientes con diabetes tipo 2. El aumento de la secreción de GLP-1 con las comidas tiene la ventaja de aumentar las concentraciones de GLP-1 en el medio intestinal, donde se cree que actúa sobre las neuronas vagales y media sus efectos centrales. Además, el producto GLP-1 escindido, que suprime la producción de glucosa hepática y ejerce una acción antioxidante, también puede ser mejorado por los agentes que aumentan la secreción de GLP-1²⁰⁻²¹.

El aminoácido L-glutamina es un eficaz secretor del GLP-1 para el modelo de células L intestinales y para el cultivo de colon primario en muridos²⁰. Los pacientes con diabetes tipo 2 bien controlados tienen una respuesta de GLP-1 intacta a la ingestión de glutamina 30 g, o de glutamina 15 g. La combinación con el inhibidor de la DPP-4 sitagliptina (100 mg) disminuye la glucemia postprandial y aumenta la insulina

circulante y GLP-1 cuando se administra con una comida. También se ha asociado la administración de glutamina con un mejor control de la glucemia mediada por insulina, mediante la mejora de la sensibilidad tisular a esta hormona y a la supresión de la neoglucogénesis intestinal²¹.

Las posibles contribuciones de la glutamina en la diabetes tipo 2 se resumen en el siguiente esquema:



6. JUSTIFICACIÓN

Como se menciona anteriormente la diabetes tipo 2, junto con la obesidad, se considera como la enfermedad crónica que más prevalencia ha desarrollado en las últimas décadas, llegándose a convertir, según la Organización Mundial de la Salud, en una verdadera pandemia. Por lo que el empleo de medicamentos efectivos y más baratos puede ser una gran alternativa para reducir la inversión de las arcas públicas y, por otro lado, mejorar la calidad de vida de los pacientes²⁻⁵.

El uso de aminoácidos como la arginina o la glutamina pueden ser alternativas muy válidas para el desarrollo de propuestas terapéuticas efectivas. En el caso de la glutamina, se han identificado varios mecanismos que pueden ser efectivos en la terapia de la DM2. El principal implicado es la relación existente entre la glutamina y la secreción de GLP-1²⁰⁻²¹, hormona responsable de la estimulación de la producción de insulina y disminución de la secreción de glucagón. También parece estar implicada en el aumento de la sensibilidad muscular a la insulina¹⁹, al igual que en la estimulación directa de las células beta del páncreas y en la inhibición de la neolucogénesis intestinal²².

En el presente trabajo se pretende conseguir recopilar los beneficios de la glutamina en la DM2 y que han sido recogidos por la bibliografía científica hasta el momento.

6.1. Objetivo

Comprender si el aminoácido glutamina puede llegar a ser beneficioso en la terapia de los pacientes con diabetes tipo 2.

6.2. Pregunta PICO

En base a lo constatado en el presente trabajo y que se basan en la Medicina Basada en la Evidencia, se considera imprescindible responder a aquellas preguntas a las que se les quiere dar una respuesta. Su formulación se ha realizado en base al formato PICO: P (problema o paciente), I (intervención), C (comparador) y O (resultados).

La pregunta PICO es: ¿la glutamina es efectiva como parte del tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 2?

P: enfermos con diabetes tipo 2

I: terapia con glutamina

C: antidiabéticos orales e insulina

O: aumento secreción insulina o mejora de su sensibilidad tisular

En el presente estudio se quiere definir si EL AMINOÁCIDO GLUTAMINA ACTÚA COMO SECRETAGOGO INSULÍNICO, SI INDUCE UNA MAYOR SENSIBILIDAD TISULAR A LA HORMONA Y SI TIENE ALGUNA OTRA INFLUENCIA QUE PUEDA SER VÁLIDA EN LOS TRATAMIENTOS PARA LA DIABETES TIPO 2.

7. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

7.1. Bases de datos

La presente investigación se basa en una revisión sistemática de la información más actualizada sobre la implicación de la glutamina en el tratamiento de la diabetes tipo II a través de la mayor capacitación de las células beta y su actuación sobre los tejidos periféricos.

Para poder llevarlo a cabo se ha realizado una búsqueda en las bases de datos especializadas como son PUBMED, COCHRANE y EMBASE; y en bibliotecas digitales como ClinicalTrials.gov y SCIELO.

7.2. Palabras clave y ecuaciones de búsqueda

Las palabras clave para las búsquedas fueron: glutamine (glutamina), diabetes type II (diabetes tipo II), beta cells (células beta), peripheral tissues (tejidos periféricos), dietary Supplement (suplemento alimenticio).

Para combinar dichos términos y formular las ecuaciones de búsqueda, se utiliza el operador booleano o lógico AND. Son las siguientes:

Glutamine AND diabetes type II

Glutamine AND beta cells

Glutamine AND peripheral tissues

Dietary Supplement AND glutamine AND diabetes type II.

Para realizar las búsquedas, se emplean ecuaciones de búsquedas, que son formuladas a partir de la definición de palabras clave traducidas al lenguaje científico o lenguaje controlado. Este lenguaje se forma mediante descriptores del tesoro MeSH (Medical Subject Headings), perteneciente a PubMed, y que al igual que el DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud), es un amplio vocabulario de lenguaje controlado. Los límites encontrados durante el proceso de búsqueda han sido principalmente: artículo en formato de pago, idioma, temas no relacionados, estudios con pérdida de pacientes y estudios no finalizados.

Las ecuaciones formuladas se muestran a continuación en las siguientes tablas, con las búsquedas realizadas en las diferentes bases de datos junto con el número de resultados obtenidos en cada una de ellas:

BASE DE DATOS	ECUACIONES DE BÚSQUEDA	RESULTADOS SIN CRITERIOS	RESULTADOS CON CRITERIOS
PubMed	Glutamine AND diabetes type II	185	55
	Glutamine AND beta cells	48	11
	Glutamine AND peripheral tissues	21	2
	Dietary Supplement AND Glutamine AND diabetes type II	8	2

BASE DE DATOS	ECUACIONES DE BÚSQUEDA	RESULTADOS SIN CRITERIOS	RESULTADOS CON CRITERIOS
Cochrane	Glutamine AND diabetes type II	15	8
	Glutamine AND beta cells	8	1
	Glutamine AND peripheral tissues	0	0
	Dietary Supplement AND Glutamine AND diabetes type II	3	0

BASE DE DATOS	ECUACIONES DE BÚSQUEDA	RESULTADOS SIN CRITERIOS	RESULTADOS CON CRITERIOS
EMBASE	Glutamine AND diabetes type II	74	12
	Glutamine AND beta cells	14	3
	Glutamine AND peripheral tissues	6	1
	Dietary Supplement AND Glutamine AND diabetes type II	76	3

BASE DE DATOS	ECUACIONES DE BÚSQUEDA	RESULTADOS SIN CRITERIOS	RESULTADOS CON CRITERIOS
ClinicalTrials.gov	Diabete type II	5931	1489
	Glutamine	305	104

BASE DE DATOS	ECUACIONES DE BÚSQUEDA	RESULTADOS SIN CRITERIOS	RESULTADOS CON CRITERIOS
SciELO	Glutamine AND diabetes type II	607	19
	Glutamine AND beta cells	101	7
	Glutamine AND peripheral tissues	44	3
	Dietary Supplement AND Glutamine AND diabetes type II	109	28

Finalmente se ha decidido centralizar la búsqueda en las bases de datos PUBMED y COCHRANE. También se ha eliminado la ecuación “Dietary Supplement AND glutamine AND diabetes type II de la búsqueda final, ya que el resto han ofrecido mayor cantidad de artículos y con mejores resultados en cuanto a criterios de calidad.

7.3. Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios que se han empleado para la búsqueda de aquellos artículos que nos permitirán el desarrollo de la presente investigación son los que se recogen a continuación:

Criterios de inclusión:

- Publicaciones realizadas entre 2008 a 2018, ya que es un margen de tiempo suficiente como para obtener evidencia científica.
- Protocolos de investigación y estudios sobre el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo II, ensayos clínicos y Cohortes, estudios sobre la Glutamina, Páncreas, Glucosa plasmática e insulina.
- Texto completo
- Estudios en humanos y animales
- Idiomas: inglés, español o italiano
- Edad de la población: adultos.

Criterios de exclusión:

- Estudios que valoren a la glutamina en otro ámbito clínico que no sea el endocrino.
- Estudios no finalizados.
- Publicaciones de años anteriores al 2008.
- Libros o manuales.
- Estudios que no cumplan con un criterio de calidad superior a II-c y avalado por la US Preventive Services Task Force ^{Anexo1}.

7.4. Evaluación de la calidad metodológica y síntesis de la evidencia científica.

Para realizar la extracción de información de los diferentes estudios incluidos en la revisión, se centró la atención en los siguientes apartados: el título del estudio, los

autores, el objetivo de la investigación, el tipo de estudio, los resultados obtenidos y las conclusiones extraídas.

Con el objetivo de mostrar los estudios incluidos en la revisión de una forma resumida, se elaboraron tablas resumen de los datos más significativos de cada uno de los estudios revisados, extrayendo los datos relacionados con las características generales de las diferentes investigaciones: título, diseño, duración, sesgos, calidad, evidencia, resultados y conclusiones.

Para evaluar la calidad metodológica de los estudios y el riesgo de sesgo se empleó el método **SING** (Anexo 2) y el modelo de lectura crítica de **CASPe (CASP España)** (Anexo 5). Este último se trata de un programa que ha sido elaborado por el Instituto de Ciencias de la Salud de Oxford con el objetivo de ayudar a los servicios de investigación en la salud a potenciar las habilidades de búsqueda de información y de lectura crítica de la literatura científica.

Para evaluar los niveles de evidencia científica se utilizó el sistema **GRADE** (Anexo 3). La evaluación de las revisiones sistemáticas fue realizada con la escala de valoración **PRISMA** (Anexo 4). Se trata de una lista de verificación o que tiene como finalidad conseguir la mayor claridad y transparencia de la información que es incluida en las revisiones sistemáticas. Está formada por 27 ítems y por un diagrama de flujo que consta de cuatro fases.

7.5. Análisis y resultados en las bases de datos y bibliotecas digitales.

En cuanto a los resultados obtenidos, inicialmente se localizaron 2654 artículos y una vez finalizadas las búsquedas, se procedió a seleccionar los artículos que compondrían la revisión sistemática. Se obtuvo un total de 280 artículos, de los cuales tras la aplicación de los filtros quedaron 77. De estos, 35 se eliminaron por estar duplicados (mismo estudio encontrado en diferentes bases de datos), 37 fueron revisados sus títulos y resúmenes; a partir de la lectura de dichos resúmenes, de un total de 35 revisiones de artículos a texto completo tras lectura de título se incluyeron 29 para su análisis, de estos se utilizan 25 para la investigación. De un total de 25 revisiones de artículos a texto completo se excluyeron 11 artículos que no correspondían con los criterios de inclusión de nuestra investigación, para, finalmente, seleccionar 14 artículos en texto completo que cumplieran con dichos criterios, correspondientes al rango de publicación de los últimos 10 años, tanto en inglés como

en español, cuya población estaba conformada por pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, en donde se aplicaron protocolos de investigación y estudios sobre el uso de la Glutamina en dicha patología.

Así pues, para seleccionar los estudios se valoró la lectura del título y el resumen aportado por el estudio. Cuando en la lectura del resumen se consideró que cumplían los criterios de inclusión y no los de exclusión y/o generaban dudas, se leyó el artículo completo de aquellos de los que se disponía acceso libre. Se evaluó de forma independiente la calidad metodológica de los estudios incluidos. Cabe destacar que los resultados obtenidos no están relacionados directamente con la cantidad de artículos publicados, sino, con la búsqueda realizada. El proceso de su selección se recoge en el siguiente diagrama:

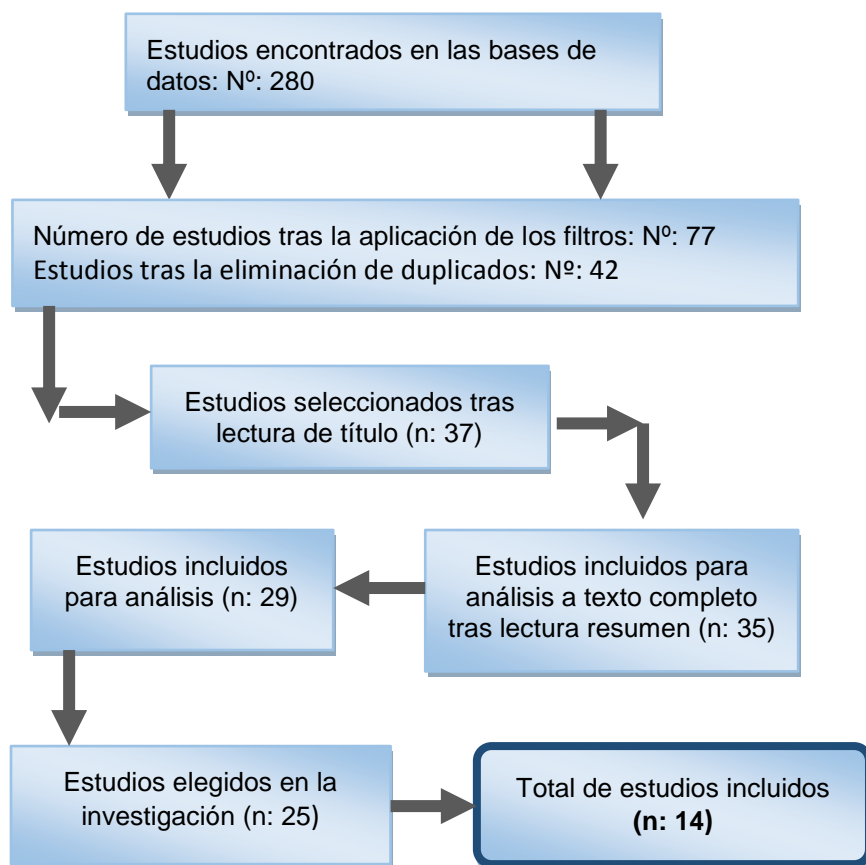


Diagrama 1: Diagrama de flujo de la búsqueda de resultados. Proceso de selección de artículos (PRISMA) (Anexo 4)

7.5. Extracción de datos (Anexos 2; 3; 5)

Los resultados obtenidos y más relevantes se pueden visualizar en la siguiente tabla:

TÍTULO	DISEÑO	DURACIÓN	SESGOS	CALIDAD EVIDENCIA	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
Effects of Glutamine on Gastric Emptying of Low and High-Nutrient Drinks in Healthy Young Subjects—Impact on Glycaemia. (2018)	Estudio aleatorio cruzado Humanos n: 8	6 semanas	Pequeña población de estudio. Solo identifica el efecto en población joven y sana.	Calidad SIGN Baja Nivel evidencia GRADE Baja	El aumento de la glucosa en sangre después de la bebida rica en nutrientes ($p = 0,0001$) se atenuó durante los primeros 60 minutos con Glutamina ($p=0,007$).	En sujetos sanos, la Glutamina ralentiza la GE y atenúa el aumento de la glucemia después del consumo de glucosa.
Oral glutamine increases circulating glucagon-like peptide 1, glucagon, and insulin concentrations in lean, obese, and type 2 diabetic subjects. (2009)	Estudio aleatorio cruzado Humanos n: 24	3 días	Pequeña población de estudio Escaso tiempo de control	Calidad SIGN Aceptable Nivel evidencia GRADE Baja	Las concentraciones circulantes de GLP-1 ↑ en todos los grupos de estudio con glutamina. La glutamina también ↑ las concentraciones plasmáticas de GIP pero con menos eficacia que la glucosa. Consistente con los aumentos en GLP-1 y GIP, la glutamina causó un ↑ significativo de las concentraciones plasmáticas de insulina y estimuló la secreción de glucagón en los 3 grupos de estudio.	La glutamina aumenta efectivamente el GLP-1 circulante, GIP, y las concentraciones de insulina in vivo y pueden representar un enfoque terapéutico para provocar la secreción de insulina en la obesidad y en la diabetes tipo 2.

Impaired Hippocampal Glutamate and Glutamine Metabolism in the db/db Mouse Model of Type 2 Diabetes Mellitus. (2017)	Cohorte, prospectivo Ratas	3 meses	No empleo en humanos	Calidad SIGN Aceptable Nivel evidencia GRADE Baja	Los niveles de glucemia usando glutamina fueron menores a la del grupo control. La tasa de consumo de oxígeno usando glutamato y glutamina como sustratos no fue diferente en las mitocondrias cerebrales aisladas de ratones db / db en comparación con los controles.	Descubrieron una posible utilidad de la glutamina dentro del tratamiento de la DM2, la ↓ de la glucemia cuando se suplementa con este aminoácido. Aunque el estudio no fuera directamente para evaluar el papel de la glutamina, fue positivo
Effect of glutamine supplementation on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. (2015)	Estudio doble ciego. Humanos N: 66	6 semanas	Escaso tiempo de control.	Calidad SIGN Moderada Nivel evidencia GRADE Moderada	Se observó una diferencia significativa en la masa grasa corporal entre los dos grupos (P¼ 0.01) y porcentaje de grasa corporal (P¼ 0.008). Se observó una ↓ significativa de la circunferencia de la cintura (P<0,001) y una tendencia a un aumento de la masa libre de grasa (P¼0.03). La concentración de glucosa en sangre en ayunas (mmol/L) ↓ significativamente después de la intervención (P¼0.04).	La suplementación de 6 semanas con 30 g/d de glutamina mejoraron algunos factores de riesgo cardiovascular, así como la composición corporal, en pacientes con diabetes tipo 2.
Glycemic Effects and Safety of L-Glutamine Supplementation with or without Sitagliptin in Type 2 Diabetes Patients. (2014)	Estudio Randomizado Humanos N: 13	4 semanas	Pequeña población de estudio. Escaso tiempo de control	Calidad SIGN Moderada Nivel evidencia GRADE Baja	Los pacientes tratados con metformina y que recibieron 15 g de Glutamina obtuvieron mejores valores de hemoglobina glucosilada	La Glutamina puede ayudar como coadyuvante a los antidiabéticos orales en el control de la glucemia en DM2.
Effect of the ingestion of the palm oil and glutamine in serum levels of GLP-1, PYY and glycemia in diabetes mellitus type 2 patients submitted to metabolic surgery. (2014)	Estudio aleatorio cruzado Humanos n: 11	2 semanas	Pequeña población de estudio. Escaso tiempo de control	Calidad SIGN Moderada Nivel evidencia GRADE Baja	Con la Glutamina, el GLP-1 mostró un aumento entre el ayuno y una hora (p=0,32). La glucemia mostró una caída significativa después de dos horas de la administración del estímulo (p=0,03).	El aceite de palma y la glutamina pueden influir tanto en la síntesis de péptidos intestinales, como en la glucemia basal, disminuyéndola tras una comida rica en azúcares de alta absorción

Glutamine reduces postprandial glycemia and augments the glucagon-like peptide-1 response in type 2 diabetes patients. (2011)	Estudio aleatorio cruzado Humanos n: 15	2 semanas	Pequeña población de estudio. Escaso tiempo de control.	Calidad SIGN Moderada Nivel evidencia GRADE Baja	Todos los tratamientos con Glutamina mejoraron la respuesta de insulina postprandial de t= 60-180 min	La Glutamina puede ser un buen coadyuvante para antidiabéticos orales como la sitagliptina.
Mechanisms of Glucose Lowering of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin When Used Alone or With Metformin in Type 2 Diabetes: A double-tracer study. (2013)	Estudio aleatorio cruzado Humanos n: 16	6 semanas	Pequeña población de estudio. Escaso tiempo de control	Calidad SIGN Moderada Nivel evidencia GRADE Baja	La glucosa plasmática postprandial ↓ más con el tto de M, seguido de la combinación de ambos El ↑ en la insulina plasmática postprandial fue similar en P, M y S y ligeramente mayor en M + S. El GLP-1 bioactivo en plasma postprandial y en ayunas fue ↑ (P=0.01) tras la sitagliptina junto con la metformina.	Los antidiabéticos orales metformina (M) y sitagliptina (S) mejoraron sus resultados terapéuticos tras la adición de Glutamina
Selective amino acid deficiency in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. (2012)	Cohorte prospectivo Humanos n: 8	4 semanas	Pequeña población de estudio Escaso tiempo de control	Calidad SIGN Baja Nivel evidencia GRADE Moderada	El aumento de la glucosa en sangre después de la bebida rica en nutrientes (p=0,0001) se atenuó durante los primeros 60 minutos con Glutamina (p=0,007).	La Glutamina es un potente estímulo para la liberación del péptido-1 similar al glucagón, que aumenta la insulina postprandial y retrasa el vaciamiento gástrico
Glutamine up-regulates pancreatic sodium-dependent neutral aminoacid transporter-2 and mitigates islets apoptosis in diabetic rats. (2017)	Cohorte, prospectivo Ratas	5 meses	No empleo en humanos	Calidad SIGN Aceptable Nivel evidencia GRADE Baja	El tratamiento con liraglutida y/o glutamina incrementó la producción de insulina	La adición de glutamina al régimen de liraglutida mejora el control glucémico y puede tener utilidad en entornos clínicos.
L-glutamine and whole protein restore first-phase insulin response and increase glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetes patients. (2015)	Estudio aleatorio, cruzado Humanos n: 10	2 semanas	Pequeña población de estudio. Escaso tiempo de control	Calidad SIGN Baja Nivel evidencia GRADE Baja	La L-glutamina aumentó la respuesta de la insulina p≤0.02). El GLP-1 total aumentó con L-glutamina (p≤0.02).	La L-glutamina desencadena la liberación del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) de las células L in vitro y cuando se ingiere antes de comer, disminuye la glucemia postprandial y aumenta la insulina circulante y el GLP-1 en pacientes con diabetes tipo 2 (T2D).

Effects of intraduodenal glutamine on incretin hormone and insulin release, the glycemic response to an intraduodenal glucose infusion, and antropyloroduodenal motility in health and type 2 diabetes. (2013)	Estudio aleatorio, cruzado Humanos n: 10	1 día	Pequeña población de estudio Escaso tiempo de control	Calidad SIGN Baja Nivel evidencia GRADE Baja	Glutamina estimula la síntesis de GLP-1 en individuos sanos y enfermos. Estimula la síntesis de insulina en los 2 grupos, pero más en los sanos (P=0.05 para ambos). No se identificaron ↓ de glucosa en sangre en ninguno de los 2 grupos (P=0,077; P=0,5).	La glutamina no disminuye la glucemia postprandial, a pesar de la estimulación de GLP-1, GIP e insulina, probablemente debido al ↑ de glucagón. Pero si estimula síntesis de GLP-1.
Diabetes and branched-chain amino acids: What is the link? (2018)	Revisión sistemática	-	Una única base de datos (PubMed)	Calidad SIGN Moderada Nivel evidencia GRADE Moderada	Los aminoácidos aromáticos se asociaron con resistencia a la insulina (IR) mientras que alanina, glutamina o glicina, histidina, arginina y triptófano no mostraron asociación con el IR.	La Glutamina no está asociada a la resistencia insulínica e incluso tiene un papel destacado en su mejora
Influence of Amino Acids in Dairy Products on Glucose Homeostasis: The Clinical Evidence. (2017)	Revisión Sistemática	-	Solo dos bases de datos (PubMed y EMBASE) Análisis a solo productos lácteos	Calidad SIGN Moderada Nivel evidencia GRADE Moderada	Los principales aminoácidos lácteos, leucina, isoleucina, glutamina, fenilalanina, prolina y lisina, tienen efectos beneficiosos sobre la homeostasis de la glucosa.	Aunque parece que la glutamina puede tener relevancia terapéutica en la DM2, se necesitan aún más estudios que lo confirmen

8. RESULTADOS

8.1. Análisis común de los estudios

Todos los autores coinciden en afirmar que la secreción defectuosa de insulina es una anomalía clave que contribuye a la hiperglucemia y a la diabetes tipo 2. También están de acuerdo en que las hormonas incretinas, el péptido similar glucagón tipo 1 (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa, desempeñan un papel importante en la mediación de la liberación de insulina fisiológica después de una comida.

Algunas pruebas sugieren que la secreción de GLP-1 es defectuosa en la diabetes tipo 2, y se desarrolla como consecuencia del estado hiperglucémico constante²¹. La liberación de insulina de las células β en respuesta al GLP-1 endógeno se conserva en la DM2 bien controlada. Sin embargo, la potencia de GLP-1 para aumentar la secreción de insulina puede disminuir en estadios más avanzados de la enfermedad. Aunque muchos investigadores encuentran una asociación entre el GLP-1 y mejora de la DM2, este hecho sigue siendo controvertido. Más debatido aun es la asociación del aminoácido glutamina, tanto con el GLP-1 como con otros aspectos característicos de la situación diabética, como la sensibilidad tisular de los tejidos o su papel en la regulación de procesos neoglucogénicos¹⁹⁻²⁰.

Los estudios que tienen a la glutamina como protagonista también han motivado que haya mucho interés en desarrollar métodos mediante los cuales, la acción de GLP-1 se pueda mejorar en la diabetes. Un enfoque alternativo al uso de agonistas del receptor de GLP-1 e inhibidores de la dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IV) es la estimulación directa de la secreción de GLP-1 a partir de células intestinales. Este enfoque tiene el beneficio adicional de estimular otros péptidos entero-endocrinos, incluido el péptido YY y la oxitomodulina, que suprimen el apetito y reducen la ingesta de alimentos, y el GLP-1, que estimula la regeneración y reparación del epitelio intestinal²¹.

Hay estudios que apuntan a que la glutamina puede ser un estimulante de las células beta y alfa del páncreas, mejorando con ello su funcionalidad. Se ha asociado a una funcionalidad intestinal, promoviendo la regeneración de los enterocitos y la producción de sustancias que mejoran el estado general de la patología.

En algunas investigaciones se ha intentado concluir si las concentraciones de glutamina plasmática están disminuidas en los aquejados con diabetes tipo 2. La glutamina es uno de los aminoácidos libres más abundantes en los seres humanos, ya

que comprende el 20% del grupo de aminoácidos en plasma y el 50% en el músculo esquelético humano¹⁶. Curiosamente, algunos estudios han sugerido que la concentración de glutamina circulante se reduce en la diabetes tipo 2²³.

Se ha demostrado que la aportación de dosis diarias de glutamina (0,35 a 0,65 g por kg vía oral), dan como resultado concentraciones similares que las que presentan los individuos sin diabetes. Por lo tanto, si se suplementa con glutamina en individuos con DM2, las concentraciones de este aminoácido se igualarían a la población sana y podría ser la partícipe de la mejora que se ha percibido en cuanto a glucemia, funcionalidad renal y hepática en individuos de mediana edad y ancianos.

Para explicar lo mencionado anteriormente se alude a dos posibles situaciones: una que la glutamina inhiba la neoglucogénesis intestinal y por otro, que genere un posible aumento a la sensibilidad muscular de la insulina. En este último aspecto, algunas investigaciones han considerado que la glutamina puede actuar de manera positiva en la situación de estrés oxidativo que es frecuente en estados hiperinsulinémicos como el que podemos tener en pacientes con DM2.²³⁻²⁴.

En referencia a otros factores que parecen influir en esta situación de elevada insulina en sangre, incremento de la proteína C reactiva, alteraciones del fibrinógeno, exceso de citoquinas en la circulación sanguínea o de factores trombóticos; no se han encontrados datos válidos que indique a la glutamina como tratamiento efectivo²⁵.

También se desconoce de manera fehaciente si la glutamina oral reduce la glucemia postprandial cuando se consume con una comida en pacientes con diabetes tipo 2. Hay estudios que indican que puede participar en la reducción de la glucemia postprandial mediante el aumento de las concentraciones de insulina, péptido C y GLP-1, pero los datos aún son bastante escasos²⁶.

8.2. Análisis individual de los estudios

Los siguientes artículos serán nombrados en base a su aparición en el desarrollo del estudio, no estando relacionada su ubicación con su relevancia o calidad científica.

A. Du YT, Piscitelli D, Ahmad S, et al. (2018). Effects of Glutamine on Gastric Emptying of Low and High-Nutrient Drinks in Healthy Young Subjects—Impact on Glycaemia

Los investigadores postularon la hipótesis de que la glutamina podría ser un potente estímulo para la liberación del péptido similar al glucagón-1, que aumenta la insulina postprandial y retrasa el vaciamiento gástrico (GE). Determinaron los efectos de la glutamina sobre la GE y las respuestas glucémicas a las bebidas con alto y bajo contenido de nutrientes en un estudio aleatorio cruzado, con 8 hombres sanos con edades comprendidas entre 21 y 22 años y con un IMC considerado dentro de la normalidad. Los participantes fueron estudiados en cuatro ocasiones en las que consumieron una bebida baja en nutrientes: consomé de ternera o de verduras (con una carga calórica de entre 15 y 20 kcal) o alta: refresco azucarado (con una carga equivalente a 250 kcal). Se volvieron a subdividir los grupos en aquellos individuos que fueron suplementados con 30 gr de glutamina tras la ingestión de la bebida y aquellos que no lo fueron. Las concentraciones de GE, glucosa en sangre e insulina en plasma se midieron simultáneamente. Se obtuvieron los siguientes datos:

- La glutamina ralentizó la GE (medio tiempo de vaciado T50) en aquellos que consumían bebidas pobres en nutrientes, sin embargo, no hubo efecto en la GE de las bebidas con alto contenido de nutrientes.
- No hubo ningún cambio en la glucosa en sangre después de las bebidas con bajo contenido de nutrientes con o sin glutamina, a pesar de un ligero aumento de la insulina plasmática con glutamina ($p=0,007$).
- El aumento de la glucosa en sangre después de la bebida rica en nutrientes ($p=0,0001$) se atenuó durante los primeros 60 minutos con glutamina ($p=0,007$).

A partir de estos datos, los investigadores consideraron que la glutamina podría tener un efecto leve sobre el aumento de la glucemia que se producía tras una gran carga calórica. Consideraron también que para que los resultados fueran evidentes, la ingesta que se realizase debía ser con un alto contenido en glucosa. El incremento de péptido similar al glucagón-1 es considerado como el principal motivo de estos datos. Los inconvenientes detectados, además del escaso número de participantes, es que el estudio solamente contó con una muestra de individuos jóvenes y sanos, por lo tanto, aunque los resultados pueden ser alentadores y pueden abrir nuevos cambios de investigación, no estima el papel que el aminoácido puede tener en procesos como la DM2.

B. Greenfield J et al. (2009) Oral glutamine increases circulating glucagon-like peptide 1, glucagon, and insulin concentrations in lean, obese, and type 2 diabetic subjects.

En este estudio el objetivo fue determinar si la glutamina aumenta in vivo las concentraciones circulantes de polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) y péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), en caso afirmativo, si esto se asocia con un aumento de la insulina plasmática.

Para ello se reclutaron 8 voluntarios sanos de peso normal (LEAN), 8 individuos obesos con diabetes tipo 2 o tolerancia a la glucosa alterada (OB-DIAB) y 8 sujetos obesos de control no diabético (OB-CON). Glucosa Oral (75 g), glutamina (30 g) y agua fueron administradas en 3 días separados en orden aleatorio, y las concentraciones plasmáticas de GLP-1, La GIP, la insulina, el glucagón y la glucosa se midieron durante 120 min.

La glucosa oral condujo a aumentos en las concentraciones de GLP-1 circulantes, alcanzando un máximo de 30 minutos en LEAN (31.9 a 5.7 pmol/L) y Sujetos OB-CON (24.3 a 2.1 pmol/L) y a los 45 min en OB-DIAB Asignaturas (19.5 a 1.8 pmol/L). Se observó un aumento de las concentraciones circulantes de GLP-1 en todos los grupos de estudio después de la ingestión de glutamina, con concentraciones máximas a los 30 minutos de 22.5 a 3.4, 17.9 a 1.1 y 17.3 a 3.4 pmol/L en sujetos LEAN, OB-CON y OB-DIAB, respectivamente. También aumentaron las concentraciones de glutamina plasmáticas y GIP pero con menos eficacia que la glucosa. Consistente con los aumentos en GLP-1 y GIP, la glutamina causó un aumento significativo de las concentraciones plasmáticas circulantes de insulina. La glutamina estimuló la secreción de glucagón en los 3 grupos de estudio.

Los autores concluyen que la glutamina efectivamente aumenta el GLP-1 circulante, GIP, y las concentraciones de insulina in vivo y pueden representar un nuevo enfoque terapéutico para estimular la secreción de insulina en la obesidad y diabetes tipo 2 (Figura 2).

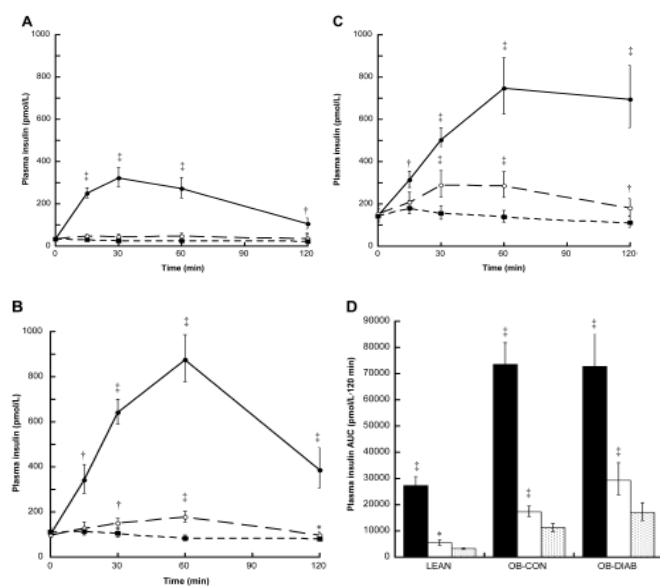


Figura 2. Concentraciones de insulina en plasma después de la ingestión de glucosa (círculos negros), glutamina (círculos blancos) y agua (cuadrados negros) en (A) 8 magra sujetos, (B) 8 sujetos obesos con control no diabético, y (C) 8 individuos obesos con diabetes tipo 2 o tolerancia a la glucosa alterada. (D) Área de insulina debajo de la curva (AUC) después de la ingestión de glucosa (barras negras), glutamina (barras blancas) y agua (barras grises) en los 3 grupos de estudio.

C. Samocha-Bonet D, Chisholm D, Holst J y Greenfield J. (2015). L-Glutamine and Whole Protein Restore First-Phase Insulin response and Increase Glucagon-Like Peptide-1 in Type 2 Diabetes Patients.

Los investigadores concuerdan que, ya que el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) secretado por las células L gastrointestinales tiene un papel importante en la mediación de la liberación de insulina fisiológica después de una comida, si se produce un incremento de su síntesis se pueden mejorar los valores de glucemia postprandial en enfermos con DM2.

Se basaron que en numerosos estudios clínicos previos sugieren que los pacientes con diabetes tipo 2 bien controlados presentan un patrón de secreción de GLP-1 intacto, comparable al de los individuos sanos. Además, la liberación de insulina de las células beta en respuesta al GLP-1 endógeno se conserva en la diabetes tipo 2 bien controlada. Por lo tanto, en esta investigación se intenta desarrollar métodos mediante los cuales la acción de GLP-1 se pueda mejorar en la diabetes, concretamente, mediante el uso de glutamina. La glutamina parece ser el aminoácido más eficaz para desencadenar la liberación de GLP-1 a partir de las células L in vitro. Asimismo, en paciente con DM2, se ha definido que la ingestión de L-glutamina antes de una comida aumenta el GLP-1 circulante, retrasa el vaciamiento gástrico, aumenta la insulina

circulante y reduce la glucemia postprandial. A partir de esta suposición, el principal objetivo del estudio radicó en comparar los efectos de la suplementación de glutamina oral en la respuesta a la insulina y en las concentraciones de GLP-1. Para ello, se diseñó un experimento aleatorio cruzado en donde participaron 10 individuos con DM2 y que recibieron L-glutamina oral (25 g), proteína (25 g) o agua, seguido de un bolo intravenoso de glucosa (0,3g / kg) y un clamp hiperglucémico de glucosa durante 2 h. Tras el análisis sanguíneo se obtuvieron los siguientes datos:

- Tanto la L-glutamina como la proteína aumentaron la respuesta de la insulina de la primera fase ($p \leq 0.02$).
- La proteína ($p=0,05$), pero no la L-glutamina ($p=0,2$), incrementó la respuesta de la insulina en la segunda fase.
- El GLP-1 total aumentó tanto con L-glutamina como con la proteína ($p \leq 0.02$).

En base a lo obtenido, los investigadores concluyeron que tanto el efecto de la suplementación con proteínas como con glutamina ofrecían los mismos efectos, no pudiéndose diferenciar una mejora de los resultados en el consumo de la segunda sustancia respecto a otros aminoácidos. La escasez de la muestra analizada, junto con los no reportes in vivo son las principales limitaciones a las que debe hacer frente el estudio. (Figura 3).

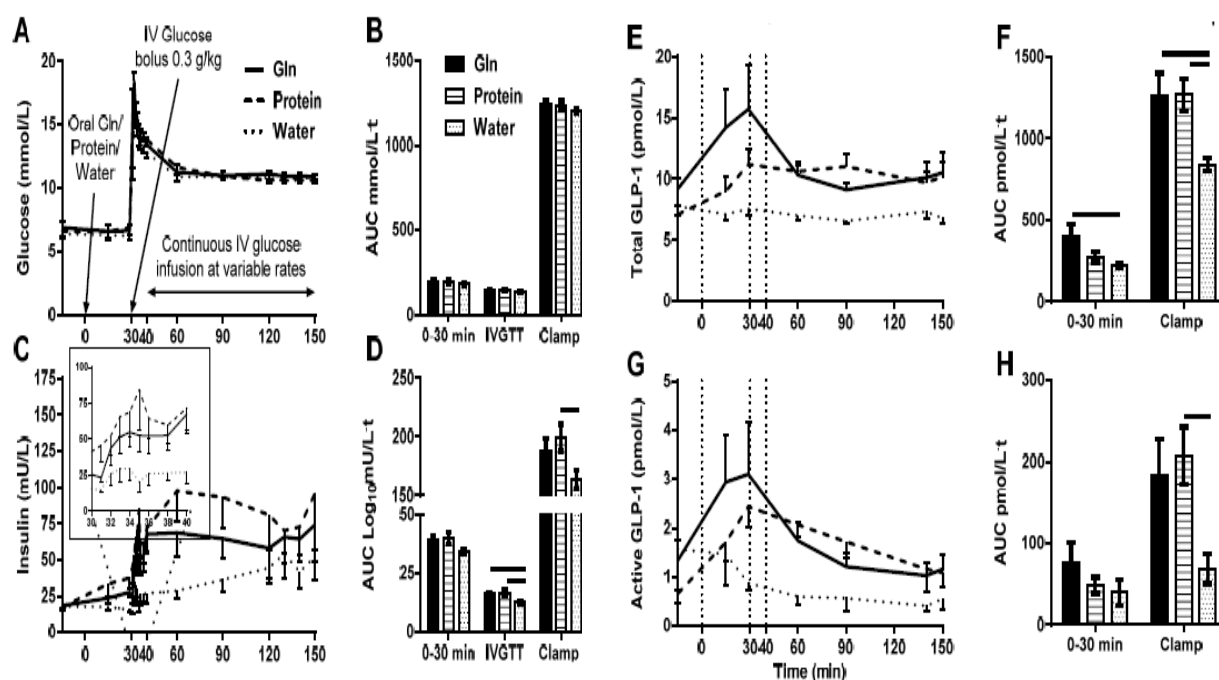


Figura 3. El efecto de la L-glutamina (Gln), proteína o agua en la glucosa en sangre (A y B), insulina sérica (C; respuesta de insulina de la primera fase, recuadro y D) y plasma total (E y F) y excursiones activas (G y H) GLP-1 y área bajo la curva (AUC), respectivamente en respuesta a bolo de glucosa intravenoso y clamp hiperglucémico de glucosa.

D. Mansour A et al. (2015). Effect of glutamine supplementation on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes.

Se trata de un estudio doble ciego, controlado con placebo. El objetivo fue evaluar la relevancia clínica de la suplementación oral a largo plazo con glutamina en el perfil lipídico y factores inflamatorios y metabólicos en pacientes con diabetes. Se aleatorizaron sesenta y seis pacientes con diabetes tipo 2 entre las edades de 18 y 65 años para recibir glutamina 30 g/d (10 g en polvo, tres veces al día) o placebo durante un período de tratamiento de 6 semanas. Cincuenta y tres pacientes completaron el ensayo. Se utilizaron muestras t test y análisis de covarianza.

Después de un período de tratamiento de 6 semanas, se observó una diferencia significativa entre los dos grupos con respecto a la masa grasa corporal ($P \leq 0.01$) y porcentaje de grasa corporal ($P \leq 0.008$). Por otra parte, se observó una disminución importante de la circunferencia de la cintura ($P < 0.001$) y una tendencia a un aumento de la masa libre de grasa ($P \leq 0.03$), sin cambios en el peso corporal y el índice de masa corporal (IMC). La mejora en la masa libre de grasa corporal se atribuyó principalmente al tronco ($P \leq 0.03$). Hubo una tendencia a la baja en presión arterial sistólica ($P \leq 0.005$) pero no en la diastólica. La concentración de glucosa en sangre en ayunas disminuyó significativamente después de 6 semanas de la intervención ($P \leq 0.04$). La hemoglobina A1c media fue significativamente diferente entre los grupos en la semana 6 ($P \leq 0.04$). No se detectó diferencia significativa para insulina en ayunas, evaluación del modelo de homeostasis para resistencia a la insulina e índice de sensibilidad de insulina cuantitativa entre grupos ($P > 0.05$). No se observó diferencia significativa entre grupos en colesterol total, lipoproteínas de alta densidad, lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos. No se encontró ningún efecto de tratamiento sobre la proteína C reactiva ($P \leq 0.44$).

Los autores demostraron que la suplementación con 30 g/d de glutamina durante 6 semanas mejoraron marcadamente algunos factores de riesgo cardiovascular, así como la composición corporal, en pacientes con diabetes tipo 2.

E. Solis-Herrera C et al. (2013). Mechanisms of Glucose Lowering of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin When Used Alone or With Metformin in Type 2 Diabetes

En investigaciones anteriores a esta se alude que la proteína codificada por el gen DPP-4 actúa en la degradación de las hormonas GLP-1 y GIP. Se están desarrollando medicamentos basados en la inhibición de la DPP-4 para la DM2. También se sabe que DPP-4 está íntimamente relacionada con expresión del citocromo P450, gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT), y la glutamina sintetasa. Esta última enzima es la responsable de la degradación del glutamato en glutamina y por la combinación de la NH₃.

El objetivo de los investigadores en este estudio fue evaluar acerca de los mecanismos que podrían influir en la glucemia y durante la actuación de la sitagliptina (S), metformina (M) y los dos combinados (M + S). Para poder obtener los resultados propuestos, diseñaron un estudio aleatorio cruzado con 16 pacientes con DM2 sometidos a los siguientes 4 tratamientos de 6 semanas: placebo (P), metformina (M), sitagliptina (S) y unión de ambos fármacos (M + S). Después de cada período, los sujetos recibieron una prueba de tolerancia oral (MTT) de 6 h con glucosa. Los resultados fueron los siguientes:

- La glucosa plasmática postprandial disminuyó más con el tratamiento de metformina, seguido de la combinación de ambos medicamentos.
- El aumento en la insulina plasmática postprandial fue similar en P, M y S y ligeramente mayor en M + S.
- El GLP-1 bioactivo en plasma postprandial y en ayunas fue mayor ($P=0.01$) tras la sitagliptina junto con la metformina.

La escasez de la muestra junto con la escasa implicación de los participantes al no ser un estudio totalmente controlado, fueron los principales sesgos. En base a todo ello, los investigadores alientan a continuar los estudios enfocados a mejorar la biodisponibilidad de los antidiabéticos orales. Una de las moléculas que más futuro tiene en esta situación es la glutamina, responsable de la formación de GLP-1. También este estudio ha permitido relacionar la posible cohesión antagónica de la DPP-4 con la glutamina sintetasa, enzima básica en la formación del anterior aminoácido.

F. Takeuti TD et al. (2014). Effect of the ingestion of the palm oil and glutamine in serum levels of glp-1, PYY and glycemia in diabetes mellitus type 2 patients submitted to metabolic surgery

Previamente al estudio, los investigadores ya conocían que las incretinas son hormonas producidas por el intestino y pueden estimular la secreción de insulina, ayudando a disminuir la glucemia postprandial. Con este estudio se quiere demostrar las siguientes hipótesis:

1. La administración de una emulsión de aceite de palma puede ayudar en el mantenimiento del peso y puede aumentar los niveles de incretinas circulantes.
2. La glutamina aumenta la concentración de incretinas en personas diabéticas y puede ayudar a la reducción de la glucemia postprandial.

El objetivo principal es considerar que ambos pueden ayudar en el síndrome metabólico, Para llevarlo a cabo, se realizó un estudio aleatorio cruzado en donde 11 pacientes con DM2 tomaron una suplementación de aceite de palma y glutamina en días diferentes antes de la ingestión de una comida con alta cantidad de hidratos de carbono de rápida absorción. Posteriormente, se les extrajo sangre, que pasó a ser analizada. Los resultados obtenidos fueron:

- La glucemia mostró una caída significativa entre el ayuno y dos horas después del estímulo del aceite de palma ($p=0,018$).
- Con la glutamina, el GLP-1 mostró un aumento entre el ayuno y una hora ($p=0,32$).
- La glucemia mostró una caída significativa después de dos horas de la administración de la glutamina ($p=0,03$).

La conclusión a la que llegaron los investigadores fue que el aceite de palma y la glutamina pueden influir tanto en la síntesis de péptidos intestinales y en la glucemia basal, disminuyéndola tras una comida rica en azúcares de alta absorción. Las implicaciones del aceite de palma en otras circunstancias patológicas como el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares es la principal limitación de la presente investigación, junto con la escasez de población de muestra.

G. Chang J et al. (2013). Effects of Intraduodenal Glutamine on Incretin Hormone and Insulin Release, the Glycemic Response to an Intraduodenal Glucose Infusion, and Antropyloroduodenal Motility in Health and Type 2 Diabetes.

Los investigadores han querido corroborar datos aparecidos en otros estudios y que relacionan la glutamina con la reducción de la glucemia postprandial cuando se administra antes de glucosa oral. Para proceder a ello, se evaluó si esto está mediado por la estimulación de la insulina y/o la ralentización del vaciamiento gástrico. Diseñaron un estudio en el que 10 pacientes sanos eran transfundidos con una infusión intraduodenal de glutamina (15 g) o solución salina durante 30 min. Tras ello se les suministró glucosa (75 g en 100 min), Al mismo procedimiento fueron sometidos 10 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Los resultados son los siguientes:

- Glutamina estimula la síntesis de GLP-1 en individuos sanos y enfermos.
- Glutamina estimula la síntesis de insulina en los 2 grupos, siendo más destacada en aquellos que están sanos ($P=0.05$ para ambos),
- No se identificaron reducciones de glucosa en sangre en ninguno de los 2 grupos ($P=0,077$; $P=0,5$).

Los investigadores determinaron que la glutamina no disminuye la glucemia postprandial, a pesar de la estimulación de GLP-1, GIP e insulina. Esta situación es probablemente debido al aumento de glucagón. Su capacidad para la estimulación pilórica sugiere que el retraso del vaciamiento gástrico es un mecanismo importante para disminuir la glucemia cuando se administra glutamina antes de la glucosa oral, pero que el aminoácido, de forma directa, no influye en el descenso.

H. Andersen JV et al. (2017). Impaired Hippocampal Glutamate and Glutamine Metabolism in the db/db Mouse Model of Type 2 Diabetes Mellitus

La presente investigación dio un drástico giro cuando, queriendo buscar solución a una situación clínica patológica, se consiguieron resultados reveladores para otra. La base del estudio se basó en que la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, y se sugirieron cambios en el metabolismo de la energía cerebral como un mecanismo causal. El objetivo principal de este estudio fue investigar el metabolismo cerebral de los importantes aminoácidos glutamato y glutamina en el modelo de ratón db / db con DM2. Para ello se incubaron

cortes corticales cerebrales y de hipocampo aislados con [U-13C] glutamato y [U-13C] glutamina, y los extractos de tejidos se analizaron mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas. Los resultados fueron los siguientes:

- La tasa de consumo de oxígeno usando glutamato y glutamina como sustratos no fue diferente en las mitocondrias cerebrales aisladas de ratones db / db en comparación con los controles.
- Los niveles de glucemia usando glutamina fueron menores a la del grupo control.

Los resultados, además de reportar los datos anteriormente comentados para el objetivo principal del estudio, descubrieron una posible utilidad de la glutamina dentro del tratamiento de la DM2, el descenso de la glucemia cuando se suplementa con este aminoácido. Aunque el estudio no fuera directamente para evaluar el papel de la glutamina, se puede considerar como muy positivo para mostrar sus posibles utilidades.

I. Medras ZJH et al. (2017). Glutamine up-regulates pancreatic sodium-dependent neutral aminoacid transporter-2 and mitigates islets apoptosis in diabetic rats

El estudio parte del conocimiento de que el aminoácido glutamina regula la exocitosis de insulina de las células β pancreáticas. La liraglutida es un análogo del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) que tiene función en la inhibición de la apoptosis de las células β y en la preservación de la masa de las células β pancreáticas. Los investigadores quisieron identificar el posible beneficio de añadir glutamina a un régimen de liraglutida en ratones diabéticos. Los resultados se quisieron centrar en la capacidad que tendrían ambas sustancias de regular la producción de insulina y la expresión positiva del transportador de aminoácidos neutro dependiente de sodio (SNAT2).

Para llevarlo a cabo, los autores indujeron diabetes mellitus en ratas. Las ratas se asignaron en 5 grupos, (I) grupo control sanas, (II) grupo diabéticas sin tratamiento, (III) grupo diabéticas tratadas con liraglutida (150 μg / kg, sc), (IV) grupo diabéticas tratadas con glutamina y (V) grupo diabéticas tratadas con una combinación de liraglutida y glutamina durante cuatro semanas. Después se determinó el valor de glucosa en sangre en ayunas y se sacrificaron las ratas. Los páncreas se utilizaron para la cuantificación de la expresión de ARNm para SNAT2. Los resultados que obtuvieron fueron los siguientes:

- El tratamiento con liraglutida y/o glutamina incrementó la producción de insulina.
- El tratamiento con glutamina y su combinación con liraglutida aumentó significativamente la expresión pancreática de SNAT2.

Tras estos resultados, los investigadores determinaron que la adición de glutamina al régimen de liraglutida mejora el control glucémico y puede tener utilidad en entornos clínicos como coadyuvante a tratamientos antidiabéticos. La mayor limitación que presenta el estudio es que no fue demostrado con otros tipos de antidiabéticos orales muy empleados en la actualidad, como por ejemplo, la metformina.

J. Bloomgarden Z (2018). Diabetes and branched-chain amino acids: What is the link?

Los autores del estudio ya conocían que los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) podrían tener un papel en la DM2. Para comprobar su función en la patología, y si el resto de los aminoácidos también podrían resultar beneficiosos, realizaron una búsqueda de artículos anteriores y publicados en PubMed y de donde podrían extraer los resultados. Analizaron más de 1000 artículos de los cuales seleccionaron aquellos que podrían ser más interesantes y relevantes según sus características. Los resultados que obtuvieron fueron los siguientes:

- BCAA y, en menor medida, los aminoácidos aromáticos fenilalanina y tirosina se asociaron con resistencia a la insulina (IR) en hombres, pero no en mujeres.
- Los aminoácidos gluconeogénicos alanina, glutamina o glicina, y varios otros aminoácidos (histidina, arginina y triptófano) no mostraron una asociación con la resistencia a la insulina.
- Niveles más altos de glutamina y glicina se asociaron con una menor probabilidad de resistencia a la insulina.

Con este estudio y en referencia únicamente a la glutamina, se puede identificar un posible efecto beneficioso del aminoácido en el tratamiento de la DM2 o incluso como un preventivo para aquellos individuos que estén predispuestos a padecerla.

K. Samocha-Bonet D et al. (2014). Glycemic Effects and Safety of L-Glutamine Supplementation with or without Sitagliptin in Type 2 Diabetes Patients—A Randomized Study.

Los investigadores se basaron en la posibilidad detectada con anterioridad de que la L-glutamina fuera un eficaz secretagogo de péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) *in vitro*. Cuando se administra con una comida, la glutamina aumenta el GLP-1 y la secreción de insulina y reduce la glucemia postprandial en pacientes con diabetes tipo 2.

Para poder evaluar la eficacia de la suplementación de glutamina en este tipo de enfermos, se diseñó un experimento en donde participaron 13 individuos con DM2 y tratados con metformina. Se dividieron en 2 grupos, uno recibió glutamina (15g) + sitagliptina (100 mg/d) y el otro, glutamina (15g) + placebo. La investigación duró 4 semanas. (Figura 4).

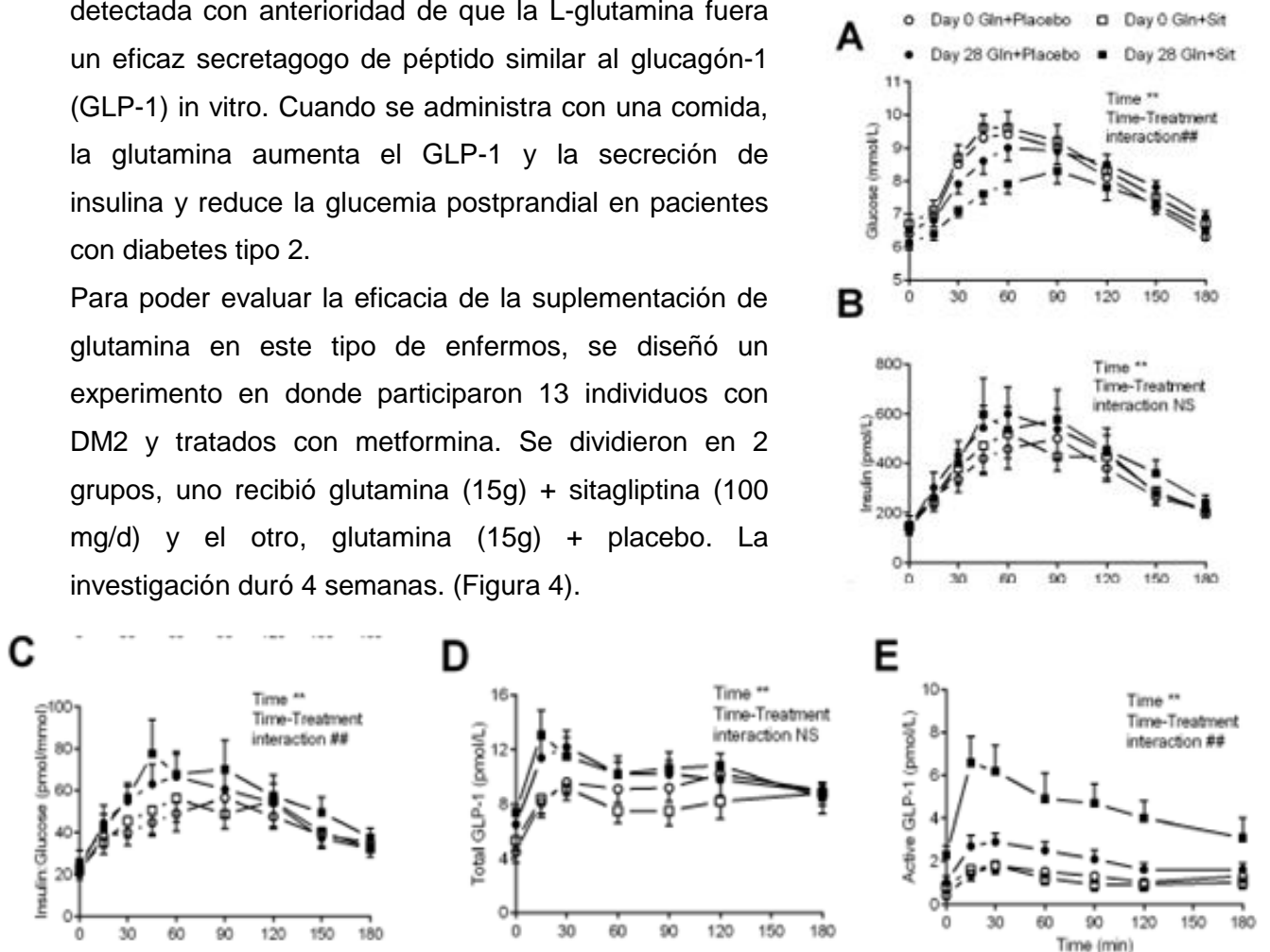


Figura 4. Concentraciones de glucosa postprandial en en sangre (A), insulina (B) en suero, insulina a relación de glucosa (C) y plasma total y GLP-1 activo (D y E respectivamente) al inicio (día 0; símbolos vacíos) y 4 semanas (símbolos oscuros) de glutamina + sitagliptina (Gln + Sit, cuadrados) y glutamina + placebo (Gln + Placebo; círculos) en pacientes con diabetes tipo 2.

Los resultados que se obtuvieron fueron los siguientes:

- La HbA1c ($P=0,007$) y la fructosamina ($P=0,02$) disminuyeron moderadamente, sin interacciones significativas entre el tratamiento y el tiempo (ambos $P=0,4$).
- La urea en sangre aumentó ($P, 0,001$) sin una interacción significativa entre el tratamiento y el tiempo ($P=0,8$), pero la creatinina y la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) se mantuvieron sin cambios ($P=0,5$).
- El peso corporal y los electrolitos de plasma se mantuvieron sin cambios ($P=0,2$).

Los autores concluyeron que la suplementación oral diaria de glutamina con o sin sitagliptina disminuyó la glucemia en pacientes con diabetes tipo 2 bien controlada, pero también se asoció con una expansión leve del volumen plasmático. El sesgo encontrado para el artículo anterior también puede aplicarse en este caso.

L. Samocha-Bonet D et al. (2011). Glutamine Reduces Postprandial Glycemia and Augments the Glucagon-Like Peptide-1 Response in Type 2 Diabetes Patients.

Desde hace unos años se conoce que la alteración de la secreción o respuesta del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) puede contribuir a la liberación ineficaz de insulina en la diabetes tipo 2. El aminoácido glutamina estimula la secreción de GLP-1 in vitro e in vivo. Para conocer si la suplementación con este aminoácido podría ser válida para mejorar los tratamientos en los pacientes con DM2, se diseñó un estudio aleatorio cruzado en donde se evaluó el efecto de la glutamina oral, con o sin sitagliptina (SIT), sobre la glucemia postprandial y la concentración de GLP-1 en 15 pacientes con diabetes tipo 2 (hemoglobina glucosilada $6,5 \pm 0,6\%$). Para ello, se suministró una comida baja en grasa tras recibir agua, 30 g de L-glutamina (Gln-30), 15 g de L-glutamina (Gln-15), 100 mg de SIT o 100 mg de SIT y 15 g de L-glutamina (SIT + Gln-15). La sangre se recogió al inicio del estudio y postprandialmente durante 180 min para la medición de la glucosa circulante, la insulina, el péptido C, el glucagón y el GLP-1 total y activo. (Figura 5).

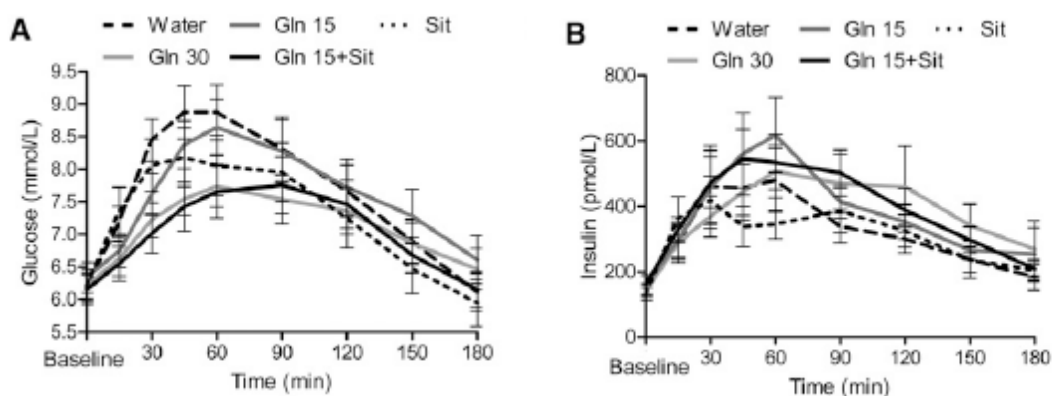


Figura 5. (A): Concentración de glucosa (B): Insulina circulante.

Los resultados fueron los siguientes:

- Gln-30 y SIT + Gln-15 redujeron la respuesta glucémica postprandial temprana ($t = 0-60$ min) en comparación con el control.
- Todos los tratamientos con Gln mejoraron la respuesta de insulina postprandial de $t=60-180$ min, pero no tuvieron efecto en la respuesta del péptido C en comparación con el control.
- La concentración postprandial de glucagón aumentó con Gln-30 y Gln-15 en comparación con el control, pero la relación insulina / glucagón no se vio afectada por ningún tratamiento.
- En contraste con el Gln-30, que tendió a aumentar el AUC total de GLP-1, el SIT tendió a disminuir el AUC total de GLP-1 en relación con el control (ambos $P=0,03$).
- Gln-30 y SIT aumentaron el AUC de GLP-1 activo en comparación con el control ($P=0,008$ y $P=0,01$, respectivamente).

Tras el estudio, los investigadores concluyeron que Gln-30 disminuyó la respuesta de glucosa postprandial temprana, aumentó la insulinemia postprandial tardía y aumentó las respuestas de GLP-1 activo postprandial en comparación con el control. Estos hallazgos sugieren que la glutamina puede ser un nuevo agente para estimular la concentración de GLP-1 y limitar la glucemia postprandial en la diabetes tipo 2. En referencia a la implicación de la glutamina en la mejora de la sensibilidad tisular a la insulina, aunque no tuvieron resultados claros, alientan a continuar los estudios por este posible camino.

M. Bjoern A. Menge et al (2010). Selective amino acid deficiency in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes.

Se conoce que los aminoácidos son importantes moduladores del metabolismo de la glucosa, la secreción de insulina y la sensibilidad tisular de esta. Sin embargo, poco se sabe sobre los cambios en el metabolismo de los aminoácidos en pacientes con diabetes. Para poder estimar su funcionalidad, se diseñó un estudio en donde intervinieron tanto pacientes con DM2 (17) como intolerantes a la glucosa (14) y control (14). En cada uno de ellos se midieron los niveles sanguíneos de aminoácidos, ofreciendo los siguientes resultados:

- Las concentraciones totales de aminoácidos eran menores en los pacientes diabéticos ($p=0,38$).

- Los pacientes con diabetes tipo 2 mostraron reducciones significativas en las concentraciones de ácido gamma-aminobutírico (GABA), arginina, glutamina y fosfaetanolamina ($p < 0.05$), mientras que los niveles de valina fueron más altos que en los controles ($p = 0.008$).

Los investigadores definieron que los niveles plasmáticos de aminoácidos esenciales se podrían relacionar de manera muy positiva con los niveles de glucemia en ayunas. Aquellos que se encontraban en menor concentración, arginina y glutamina entre otros; también podrían tener un papel destacado en la aparición de la enfermedad. Animamos a que se siga investigando acerca de la idoneidad de suplementar con estos 2 aminoácidos a los enfermos con DM2.

N. Dominic Chartrand BSc et al (2017). Influence of Amino Acids in Dairy Products on Glucose Homeostasis: The Clinical Evidence.

Los investigadores sugirieron que los productos lácteos protegen contra la diabetes tipo 2 debido a su alto contenido de proteínas de suero, ricas en aminoácidos de cadena ramificada (BCAA), leucina, isoleucina, glutamina, valina, y lisina, que pueden disminuir las respuestas de glucosa postprandial y estimular la secreción de insulina.

El objetivo principal de este estudio fue comprobar la validez de esta teoría, o de otra afirmación que ha surgido en estos últimos años y que muestra que los niveles más altos de BCAA plasmáticos se han relacionado con la resistencia a la insulina y con la diabetes tipo 2. A través de una revisión bibliográfica, los autores pudieron obtener los siguientes resultados:

- Los principales aminoácidos lácteos: leucina, isoleucina, glutamina, fenilalanina, prolina y lisina, tienen efectos beneficiosos sobre la homeostasis de la glucosa.
- Las dosis consideradas como saludables y beneficiosas para la patología eran demasiado elevadas para ser alcanzadas a través de la ingesta adecuada de productos lácteos.
- La combinación de aminoácidos también puede mejorar los resultados relacionados con la glucosa, lo que sugiere efectos aditivos o sinérgicos.

Aunque recomiendan más estudios acerca de la temática, los autores coinciden en afirmar que la glutamina puede tener beneficios en cuanto al tratamiento de la DM2. Es más, alegan a que la suplementación de varios aminoácidos de manera conjunta puede ser más beneficiosa que tomarlos de forma unilateral.

9. DISCUSIÓN.

Las evidencias científicas encontradas en los estudios que se han analizado, muestran una posible asociación beneficiosa entre la L glutamina y el tratamiento de la DM2 en cuanto al control de la glucemia y a la mejora en cuanto a la sensibilidad tisular a la insulina. Aparte de estos resultados, se ha estudiado desde hace unos años una posible asociación de este aminoácido con una mejora en el mantenimiento de las células alfa y beta del páncreas.

El mecanismo por el cual se supone que la glutamina afecta a la glucemia, implica principalmente, el papel de la GLP-1 en la síntesis de insulina. Los efectos fisiológicos del péptido-1 similar al glucagón son de gran interés debido a la relevancia clínica de este péptido. El GLP-1 se libera desde el intestino en respuesta a la ingestión de nutrientes. Periféricamente, se sabe que el GLP-1 afecta la motilidad intestinal, inhibe la secreción de ácido gástrico e inhibe la secreción de glucagón. En el sistema nervioso central, el GLP-1 induce a la saciedad, lo que lleva a un aumento de la pérdida de peso. En el páncreas, ahora se sabe que el GLP-1 induce la expansión de la masa de células β secretoras de insulina, además de su efecto más bien caracterizado: el aumento de la secreción de insulina estimulada por la glucosa. Se cree que el GLP-1 aumenta la secreción de insulina a través de mecanismos que implican la regulación de los canales iónicos y la regulación de la homeostasis energética intracelular y exocitosis²⁹. La L-glutamina se conoce que estimula la secreción del GLP-1 en humanos y líneas celulares. Esta acción principal de la glutamina puede ser válida para incluir dentro de los regímenes terapéuticos que son empleados en la diabetes tipo 2.

Varios experimentos han sido basados en el empleo de antidiabéticos orales, como la metformina y la sitagliptina, con suplementación de glutamina. Los beneficios que se han obtenido en estos casos son variados. Por ejemplo, en una de las investigaciones, la ingesta diaria de L-glutamina, con o sin sitagliptina, durante 4 semanas disminuyó la HbA1c y la fructosamina en pacientes con diabetes tipo 2 bien controlados tratados con metformina.

Además, se cree la posibilidad de que la glutamina aumente la sensibilidad muscular a la insulina. Las enfermedades metabólicas y cardiovasculares crónicas, descritas como las epidemias de este siglo, están relacionadas con la resistencia de los tejidos periféricos a la insulina. La resistencia a la insulina, que precede al desarrollo de la diabetes tipo 2 por varios años, es difícil de diagnosticar, principalmente debido a limitaciones prácticas para la detección. También comienza un cierto círculo vicioso,

en el que los tejidos periféricos resistentes a la insulina obligan a las células β pancreáticas a aumentar la liberación de insulina, y las altas concentraciones sostenidas de insulina causan un mayor desarrollo de la resistencia a la insulina. Actualmente, hay dos hipótesis principales que describen el mecanismo de resistencia a la insulina: una relacionada con la "sobrecarga de lípidos" en las células hepáticas y musculares como factor clave y otra que enfatiza el papel de la acumulación de lípidos en los adipocitos, lo que conduce al crecimiento excesivo de la inflamación crónica⁹. El papel de la glutamina en la reversión de la resistencia insulínica parece derivar, también, en la mayor síntesis de GLP-1, mejorando con ello los efectos hipoglucemiantes.

En cuanto a su implicación pancreática, la glutamina parece tener un importante papel en todas las estirpes celulares, pero muy especialmente en las células α y β . Se ha identificado en estos últimos años que, a pesar de sus roles opuestos en el control de los niveles de glucosa en la sangre, las células α y las células β pancreáticas tienen patrones muy similares de expresión génica. Esta similitud podría explicar la interconversión entre estas células y la capacidad del compartimento de las células α para servir como fuente de nuevas células β en modelos de pérdida extrema de células β que imitan la diabetes mellitus tipo 1. Los datos emergentes sugieren que GABA podría facilitar esta interconversión, mientras que el aminoácido L-Glutamina sirve como un factor derivado para promover la replicación de las células α y el mantenimiento de la masa de las células β ²⁵.

Finalmente, se ha asociado niveles reducidos de glutamina circulante en la diabetes tipo 2. La suplementación con glutamina a niveles de 1 a 30g al día puede considerarse como segura para el incremento de la concentración de este aminoácido y que puedan favorecer la terapia farmacológica para esta enfermedad.

10. CONCLUSIONES.

- ✚ Los resultados encontrados en la mayor parte de los artículos revisados demostraron que la glutamina parece ser un suplemento coadyuvante válido para los diabéticos tipo 2. Sus mecanismos de actuación son variados, pero el que más destaca es su capacidad para la síntesis de GLP-1, implicado directamente en la secreción de insulina y la disminución de glucagón. Asimismo, también parece estar implicada en el mantenimiento de las células alfa del páncreas y que pueden interconvertirse en beta a través de la acción

del GABA. También, la glutamina puede ser beneficiosa en la mejora de la resistencia tisular de la insulina, derivada fundamentalmente, de la síntesis de GLP-1.

- ✚ La glutamina puede ser un factor que contribuya a la reducción de complicaciones en los pacientes Diabéticos tipo 2. No obstante, la evidencia de los estudios disponibles no es suficiente para recomendar su uso regular.
- ✚ Se requieren más estudios en esta área para evaluar los beneficios clínicos propuestos de la glutamina como farmaconutriente eficaz en el tratamiento de enfermedades metabólicas crónicas como la Diabetes Mellitus tipo 1 y 2, obesidad y síndrome metabólico.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Consultado el 30 de octubre de 2018 en: <https://www.who.int/es>
2. Federación Española de Diabetes. La diabetes en España. Consultado el 31 de octubre de 2018 en: https://www.fedesp.es/bddocumentos/1/La-diabetes-en-espana-infografia_def.pdf
3. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047
4. Ettaro L, Songer TJ, Zhang P, et al. Cost-of-illness studies in diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics* 2004; 22:149–64
5. Bommer C, Heesemann E, Sagalova V, et al. The global economic burden of diabetes in adults aged 20-79 years: a cost-of-illness study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5:423–30.
6. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33 (Suppl. 1): S62S69.
7. Zauner A, Nimmerrichter P, Anderwald C, Bischof M, Schiefermeier M, Ratheiser K, Schneeweiss B, Zauner C. Severity of insulin resistance in critically ill medical patients. *Metabolism* 2007; 56: 1-5.
8. Carrera CA, Martínez JM. Pathophysiology of diabetes mellitus type 2: beyond the duo “insulin resistance-secretion deficit”. *Nutr Hosp* 2013; 28(Supl. 2):78-87
9. Gastaldelli A, Ferrannini E, Miyazaki Y, Matsuda M, DeFronzo RA. Beta-cell dysfunction and glucose intolerance: results from the San Antonio metabolism (SAM) study. *Diabetologia* 2004; 47: 31-9.
10. Khazrai Y, Defeudis G. Effect of diet on type 2 diabetes mellitus: A review. *Metab Res Rev.* 2014; DOI: 10.1002/dmrr.2515
11. Asociación de Diabetes Americana. Consultada el 10 de diciembre de 2018 en: <http://www.diabetes.org/es/>
12. Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Current Trends. *Oman Med J.* 2012; 27(4): 269–273.
13. Marín JJ, Martín I, Sevillano C, Cañizo FJ. Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2016; 7(17): 354–395.

14. Kaiser Permanente. Type 2 Diabetes Screening and Treatment Guideline. Consultado el 04 de diciembre de 2018 en: <https://wa.kaiserpermanente.org/static/pdf/public/guidelines/diabetes2.pdf>
15. Medras Z, EL Sayed N, Zaitone S, Toraih E, Sami M, Moustafa Y. Glutamine up-regulates pancreatic sodium-dependent neutral aminoacid transporter-2 and mitigates islets apoptosis in diabetic rats. *Pharm Rep.* 2018; 70(2): 233-242.
16. Holecek M. Side Effects of Long Term Glutamine Supplementation. *J Par Ent Nut.* 2012; 2(6): 59-84.
17. Bloomgarden Z. Diabetes and branched-chain amino acids: What is the link? *Wiley Onl Lib.* 2018. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12645>
18. Velde J, Dalh J, Kjellerup S, Hjulmand K, Waagepetersen H. Impaired Hippocampal Glutamate and Glutamine Metabolism in the db/db Mouse Model of Type 2 Diabetes Mellitus. *Neural Plast.* 2017; 3(1): 80-89.
19. Samocha-Bonet D, Chisholm DJ, Gribble FM, Coster AC, Carpenter KH, Jones GR et al. Glycemic Effects and Safety of L-Glutamine Supplementation with or without Sitagliptin in Type 2 Diabetes Patients. *PLoS One.* 2014; 9(11): e113366.
20. Takeuti TD, Terra GA, da Silva AA, Terra JA, da Silva LM, Crema E. Effect of the ingestion of the palm oil and glutamine in serum levels of GLP-1, PYY and glycemia in diabetes mellitus type 2 patients submitted to metabolic surgery. *Arq Bras Cir Dig.* 2014; 27 Suppl 1:51-5.
21. Samocha-Bonet D1, Wong O, Synnott EL, Piyaratna N, Douglas A, Gribble FM et al. Glutamine reduces postprandial glycemia and augments the glucagon-like peptide-1 response in type 2 diabetes patients. *J Nutr.* 2011;141(7):1233-8.
22. Solís-Herrera C, Triplitt C, Garduño-García J de J, Adams J, DeFronzo RA, Cersosimo E. Mechanisms of Glucose Lowering of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin When Used Alone or With Metformin in Type 2 Diabetes: A double-tracer study. *Diabetes Care.* 2013;36(9):2756-62.
23. Du YT, Piscitelli D, Ahmad S, Trahair LG, Greenfield JR, Samocha-Bonet et al. Effects of Glutamine on Gastric Emptying of Low- and High-Nutrient Drinks in Healthy Young Subjects-Impact on Glycaemia. *Nutrients.* 2018;10(6). pii: E739.
24. Menge BA1, Schrader H, Ritter PR, Ellrichmann M, Uhl W, Schmidt WE et al. Selective amino acid deficiency in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Regul Pept.* 2010;160(1-3):75-80.

25. Gromada J, Chabosseau PL, Rutter GA. The α -cell in diabetes mellitus. *Nat Rev End.* 2018; 18(4): 108- 113.
26. Chartrand D, Da Silva M, Julien P, Rudkowska I. Influence of Amino Acids in Dairy Products on Glucose Homeostasis: The Clinical Evidence. *Can J Diab.* 2017; 41(3): 329-337.
27. Samocha D, Chisholm D, Holst J, Greenfield J. L-glutamine and whole protein restore first-phase insulin response and increase glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetes patients. *Nutrients.* 2015; 7(4): 2101- 2108.
28. Chang J, Wu T, Greenfield J, Samocha D, Horowitz M, Rayner C. Effects of intraduodenal glutamine on incretin hormone and insulin release, the glycemic response to an intraduodenal glucose infusion, and antropyloroduodenal motility in health and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013; 36(8): 2262- 2265.
29. Weihao W, Hongyan L, Shumin X, Shuaihui L, Xin L, and Pei Y. Effects of Insulin Plus Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP-1RAs) in Treating Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Ther.* 2017; 8(4): 727–738.
30. Varman T. Samuel, Gerald I. Shulman M. Integrating Mechanisms for Insulin Resistance: Common Threads and Missing Links. *Cell.* 2012; 148(5): 852–871.
31. <http://www.sign.ac.uk/checklists-and-notes.html>.
32. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc).* 2010;135(11):507-511
33. Cabello, J.B. por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender una Revisión Sistemática. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2005. Cuaderno I. p.13-17.
34. S. Yagihashi, W. Inaba, and H. Mizukami, “Dynamic pathology of islet endocrine cells in type 2 diabetes: β -cell growth, death, regeneration and their clinical implications,” *Journal of Diabetes Investigation*, vol. 7, no. 2, pp. 155–165, 2016

11. ANEXOS

ANEXO 1. Criterios de calidad superior a II-c y avalado por la US Preventive Services Task Force:

Nivel evidencia	Tipo de estudio
I	Al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado diseñado de forma apropiada.
II-a	Ensayos clínicos controlados bien diseñados, pero no aleatorizados
II-b	Estudios de cohortes o de casos y controles bien diseñados, preferentemente multicéntricos.
II-c	Múltiples series comparadas en el tiempo, con o sin intervención, y resultados sorprendentes en experiencias no controladas.
III	Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas o informes de comités de expertos.

ANEXO 2. Calidad metodológica (SIGN)³¹

Methodology Checklist 3: Cohort studies

SIGN

Study Identification (include author, title, year of publication, journal title, pages)

Guideline topic: Key Question No: Reviewer:

Before completing this checklist, consider:

1. Is the paper really a cohort study? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist.
2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.

Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question ☐ 2. Other reason ☐ (please specify):

Please note that a retrospective study (ie a database or chart study) cannot be rated higher than +.

SECTION 1: INTERNAL VALIDITY

In a well conducted cohort study:

1.1 The study addresses an appropriate and clearly focused question.¹

Yes = No =
Can't say =

SELECTION OF SUBJECTS

1.2 The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.²

Yes = No =
Can't say = Does not apply =

1.3 The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.³

Yes = No =
Does not apply =

1.4 The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.⁴

Yes = No =
Can't say = Does not apply =

1.5 What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.⁵

Yes = No =
Can't say = Does not apply =

1.6 Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.⁶

Yes = No =
Can't say = Does not apply =

ASSESSMENT

1.7 The outcomes are clearly defined.¹⁸

Yes = No =
Can't say =

1.8 The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable.¹⁹

Yes = No =
Can't say = Does not apply =

1.9 Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.²⁰

Yes = No =
Can't say =

1.10 The method of assessment of exposure is reliable.²¹

Yes = No =
Can't say =

1.11 Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.²²

Yes = No =
Can't say = Does not apply =

1.12 Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.²³

Yes = No =
Can't say = Does not apply =

CONFOUNDING

1.13 The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.²⁴

Yes = No =
Can't say =

STATISTICAL ANALYSIS

1.14 Have confidence intervals been provided?²⁵

Yes = No =

SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY

2.1 How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?²⁶

High quality (++) =
Acceptable (+) =
Unacceptable – reject 0

2.2 Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?

Yes ☐ No ☐
Can't say ☐

2.3 Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?

Yes = No =

2.4 **Notes.** Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.

ANEXO 3. Niveles de evidencia científica (GRADE)³¹

ECA Calidad alta (Grado 4)	CALIDAD METODOLÓGICA Limitaciones metodológicas serias (-1) Limitaciones metodológicas muy serias (-2)	FUERZA DE LA ASOCIACIÓN (intervención vs. variable de resultado) - Magnitud efecto fuerte (+ 1) (RR >2 e IC <0,5) en 2 o más estudios observacionales	A: ALTO
ESTUDIOS CUASI-EXPERIMENTALES Calidad moderada (Grado 3)	CONSISTENCIA Trabajos con resultados inconsistentes (-1)	- Magnitud efecto muy fuerte (+ 2) (RR >5 e IC <0,2) - Todo o nada	B: MODERADO
E. OBSERVACIONAL Calidad baja (Grado 2)	APLICABILIDAD Diferencias en población, intervenciones o variables de resultado (-1 o -2)	- Gradiente de respuesta relacionado con dosis (+1)	C: BAJO
OTROS DISEÑOS = Calidad muy baja (Grados 1 o 0)	OTRAS Datos confusos o imprecisos (-1) Probabilidad de sesgos (-1)	FACTORES DE CONFUSIÓN +1 si perjudicaran el efecto	D: MUY BAJO

* Modificado de Guyatt GH, et al.³⁴ y de Uhlig K, et al.³⁵.

ANEXO 4. Criterio de Calidad Declaración PRISMA³²

Tabla 1
Lista de comprobación de los ítems para incluir en la publicación de una revisión sistemática (con o sin metaanálisis). La declaración PRISMA

Sección/tema	Número	Ítem
Título		
Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos
Resumen		
Resumen estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática
Introducción		
Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema
Objetivos	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS)*
Métodos		
Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al que se pueda acceder (por ej., dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ej., PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ej., años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ej., bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados, de tal forma que pueda ser reproducible
Selección de los estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios (por ej., el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el metaanálisis)
Proceso de extracción de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ej., formularios pilotado, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores

Lista de datos	11	Continuar datos por parte de los investigadores
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ej., PICOS, fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho
Medidas de resumen	13	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos
Síntesis de resultados	14	Especificar las principales medidas de resumen (por ej., razón de riesgos o diferencia de medias)
Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, cuando esto es posible, incluyendo medidas de consistencia (por ej., ítem 2) para cada metaanálisis
Análisis adicionales	16	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ej., sesgo de publicación o comunicación selectiva)
Resultados		Describir los métodos adicionales de análisis (por ej., análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), en el caso de que se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados
Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo
Características de los estudios	18	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ej., tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12)
Resultados de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado en cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (<i>forest plot</i>)
Síntesis de los resultados	21	Presentar los resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15)
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ej., análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión [ver ítem 16])
Discusión		
Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ej., proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud)
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ej., riesgo de sesgo) y de la revisión (por ej., obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva)
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias, así como las implicaciones para la futura investigación
Financiación		
Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ej., aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática

* PICOS: se trata de un acrónimo formado por: P: participants; I: interventions; C: comparisons; O: outcomes; S: study design.

Anexo 5. Escala CASPe (CASP España)³³

Comentarios generales:

- Hay tres aspectos generales a tener en cuenta cuando se hace la lectura crítica de una revisión: ¿Son válidos esos resultados? ¿Cuáles son los resultados? ¿Son aplicables en tu medio?
- Las 10 preguntas de las próximas páginas están diseñadas para ayudarte a pensar sistemáticamente sobre estos aspectos. Las dos primeras preguntas son preguntas "de eliminación" y se pueden responder rápidamente. Sólo si la respuesta es "sí" en ambas, entonces merece la pena continuar con las preguntas restantes.

- Puede haber cierto grado de solapamiento entre algunas de las preguntas.
- En *itálica* y debajo de las preguntas encontrarás una serie de pistas para contestar a las preguntas. Están pensadas para recordarte por que la pregunta es importante. ¡En los pequeños grupos no suele haber tiempo para responder a todo con detalle!
- Estas 10 preguntas están adaptadas de: Oxman AD, Guyatt GH et al, Users' Guides to The Medical Literature, VI How to use an overview. (JAMA 1994; 272 (17): 1367-1371)

A/ ¿Los resultados de la revisión son válidos?

Preguntas "de eliminación"

1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido? PISTA: Un tema debe ser definido en términos de

- La población de estudio.
- La intervención realizada.
- Los resultados ("outcomes") considerado

SI__ NO SE__ NO__

2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado? PISTA: El mejor "tipo de estudio" es el que

- Se dirige a la pregunta objeto de la revisión.
- Tiene un diseño apropiado para la pregunta.

SI__ NO SE__ NO__

Preguntas detalladas

3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?

PISTA: Busca

- Qué bases de datos bibliográficas se han usado.
- Seguimiento de las referencias.
- Contacto personal con expertos.
- Búsqueda de estudios no publicados.
- Búsqueda de estudios en idiomas distintos del inglés.

SI__ NO SE__ NO__

4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?

PISTA: Los autores necesitan considerar el rigor de los estudios que han identificado.

La falta de rigor puede afectar al resultado de los estudios

SI__ NO SE__ NO__

5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?

PISTA: Considera si

- Los resultados de los estudios eran similares entre sí.
- Los resultados de todos los estudios incluidos están claramente presentados.
- Están discutidos los motivos de cualquier variación de los resultados

B/ ¿Cuáles son los resultados?

6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?

PISTA: Considera

- Si tienes claro los resultados últimos de la revisión.
- ¿Cuáles son? (numéricamente, si es apropiado).
- ¿Cómo están expresados los resultados? (NNT, odds ratio, etc.).

7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?

PISTA: Busca los intervalos de confianza de los estimadores.

C/¿Son los resultados aplicables en tu medio?

8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?

PISTA: Considera si

- Los pacientes cubiertos por la revisión pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área.
- Tu medio parece ser muy diferente al del estudio.

SI__ NO SE__ NO__

9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?

SI__ NO SE__ NO__

10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes? Aunque no esté planteado explícitamente en la revisión, ¿qué opinas?

SI__ NO SE__ NO__